Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Kommissarischer Leiter: Professor Dr. med. P. Polzien

STRESSREAKTIONEN UND NEUROSETENDENZ BEI PATIENTEN MIT FUNKTIONELLER HYPERBILIRUBINÄMIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Robert Pfitzmaier

aus Mellrichstadt

Würzburg, den 17. Mai 1982

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Kommissarischer Leiter: Professor Dr. med. P. Polzien

STRESSREAKTIONEN UND NEUROSETENDENZ BEI PATIENTEN MIT FUNKTIONELLER HYPERBILIRUBINÄMIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Robert Pfitzmaier

aus Mellrichstadt

Würzburg, den 17. Mai 1982

Referent:	Professor Dr. med. H.-J. Pusch
Korreferent:	Professor Dr. med. H. Franke
Dekan:	Professor Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0004

Inhaltsverzeichnis

I EINLEITUNG

II LITERATURÜBERSICHT

A Erstveröffentlichung
B Pathogenese
1. Physiologie
2. Pathophysiologie
C Histologie - Elektronenmikroskopie
D Genetik
E Auslösefaktoren
F Psychogenie
G Therapie

III PATIENTENGUT UND METHODIK

Versuchspersonen
A Gilbert-Patienten
B Kontrollgruppen

Durchgeführte Tests
A Der Insulinhypoglykämietest
B Der Glukosebelastungstest
C Die psychologischen Tests
1. Der MMQ und MPI
2. Der Depressionsindex nach Popoff

Statistik

IV ERGEBNISSE

A Der Insulinhypoglykämietest
1. Verhalten von Glukose
2. Verlauf von Bilirubin
3. Verhalten von Prolaktin
4. Verhalten von Cortisol
5. Verhalten von STH

B Der Glukosebelastungstest
1. Verhalten von Glukose
2. Verhalten von Insulin

C Die psychologischen Tests
1. Auswertung des MMQ
Auswertung des MPI
2. Ermitteln des Depressionsindex

D Darstellung signifikanter Unterschiede

V DISKUSSION

VI ZUSAMMENFASSUNG

VII LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

I EINLEITUNG

Von den hepatozellulären, cholestatischen und hämolytischen Hyperbilirubinämien unterscheiden sich die funktionellen Formen. Davon ist die häufigste die familiäre, funktionelle, indirekte Hyperbilirubinämie. Sie ist bei 6% der Bevölkerung (43) unterschiedlich stark ausgeprägt.

Die Störung wird bei Jugendlichen und bei jungen Erwachsenen mit chronisch rezidivierendem Subikterus diagnostiziert. Bei gründlicher Untersuchung finden sich bei ihnen keine Hinweise auf hämolytische Anaemien, Gallenwegserkrankung und Lebererkrankung, und der histologische Befund nach Leberpunktion ist unauffällig. An Laborwerten ist ausschließlich das indirekte Bilirubin erhöht.

Den wenigen objektiv meßbaren Befunden steht ein umfangreiches Beschwerdebild gegenüber. Die Patienten geben Müdigkeit, Arbeitsunlust und Appetitlosigkeit an. Gelegentlich werden schmerzhafte Oberbauchsensationen empfunden (26,27,31,34,59). Von der Häufung unspezifisch vegetativer Beschwerden bei Gilbert-Patienten und erniedrigter Toleranz in Streßsituationen berichten viele Autoren (26,27,31,34,59).

Das Studium der zur Verfügung stehenden Literatur in der Inneren Medizin zeigt, daß

1. nur wenige Aussagen bezüglich des Persönlichkeitsprofils von Gilbert-Patienten existieren, und daß
2. bisher kaum mehrere Blutparameter in einer reproduzierbaren Streßsituation analysiert wurden.

In dieser Arbeit werden die Persönlichkeitsmerkmale der Gilbert-Patienten anhand standardisierter psychologischer Tests erfaßt, sowie das Streßverhalten studiert und mit den Ergebnissen gleicher Analysen Gesunder verglichen. Die Probanden unterzogen sich zur Bestimmung von Neurosetendenz, Extraversion und Depressionsneigung den psychologischen Tests MMQ und MPI, und beantworteten den Fragebogen nach Popoff. Beim Insulinhypoglykämietest wurden Glukose und als Streßparameter Cortisol und STH, beim Glukosebelastungstest Glukose und Insulin untersucht.

II LITERATURÜBERSICHT

A Erstveröffentlichungen

Gilbert war der Erstbeschreiber der später nach ihm benannten Erkrankung. 1901 zeigte er in " La cholémie simple familiale " (26) und 1907 in " Le trois cholémies congénitales " (27) den rezidivierenden Subikterus als Symptom der Erkrankung und hielt sprunghaften Charakter und Launenhaftigkeit als konstante Merkmale fest. Gilbert war nach entsprechenden Hinweisen aus der Biographie Napoleons davon überzeugt, daß der historisch bedeutsame und ausführlich beschriebene Mann ein an der Cholémie simple familiale Erkrankter war.
Meulengracht (41) war in der deutschen Literatur der Erstbeschreiber derselben Erkrankung. In der 1939 erschienenen Veröffentlichung " Ikterus iuvenilis intermittens " betonte er Erstmanifestation in der Jugend, bzw. im frühen Erwachsenenalter. Entsprechend den Erstautoren wurde die Krankheit als Gilbert'sche Erkrankung, Morbus Gilbert, Meulengracht'sche Erkrankung und nach dessen Titel " Ikterus iuvenilis intermittens " bezeichnet. Posthepatitische Hyperbilirubinämie (34,59) ist eine weitere zulässige Benennung, wenn der Störung eine folgenlos ausgeheilte Hepatitis vorausgegangen ist.

B Pathogenese

Für das Verständnis der pathogenetischen Störung bei der funktionellen Hyperbilirubinämie ist die Kenntnis des Bilirubinstoffwechsels nötig.

1. Physiologie des Bilirubinstoffwechsels

a) Bilirubinentstehung

Bilirubin entstammt drei Quellen (5,8). 80% entstehen beim Erythrocyten- und Hämabbau im RES. 15% werden als Early Bilirubin in der Leber beim Umsatz mikrosomaler Cytochrome (= hämhaltiger Cofermente) gebildet. 5% , der geringste Anteil, gehen auf Häminfreisetzung bei ineffektiver Erythropoiese im Knochenmark zurück. In den Kompartimenten RES, Leber und Knochenmark katalysieren die Enzyme Hämoxidase und Biliverdinreduktase den Abbau von Häm zu Bilirubin (2,25).

b) Bilirubintransport im Plasma

Im Plasma erscheint Bilirubin an Albumin gebunden und liegt in wasserunlöslicher, nicht glucuronidierter Form vor. Daher diffundiert es leicht in Gewebe, wenn Albumin an andere organische Anionen, Thyroxin, Salicylate gebunden wird, oder der Albumingehalt direkt abnimmt (2,5).

c) Stoffwechsel des Bilirubins in der Leber

Aufnahmemechanismus

Grotzki und Arias (2) fanden durch H_3-Bilirubinstudien, daß Aufnahme und Anreicherung im Lebergewebe für Bilirubin gegenüber der Aufnahme in andere Gewebe zeitlich verfrüht statt-

findet. Daraus folgerten sie als Aufnahmemechanismus einen aktiven selektiven Prozeß (2).

Intrazellulärer Transport

Intrazellulär bindet sich Bilirubin an die Zytoplasmaproteine und gelangt mit deren Hilfe an das endoplasmatische Retikulum. Die Zytoplasmaproteine konnten durch Analyse in der Rattenleberzelle nachgewiesen werden (4).

Glucuronidierung

Am glatten endoplasmatischen Retikulum katalysiert die Glucuronyltransferase die Bindung von Glucuronsäure an Bilirubin. Durch die Koppelung wird Bilirubin wasserlöslich, damit auch nierengängig und ausscheidungsfähig (2).

Ausscheidung von Bilirubin aus der Leberzelle

Für Bilirubin besteht bei der Ausscheidung aus der Leberzelle ein Konzentrationsgefälle in die Gallengänge. Zu dessen Überwindung ist, wie bei der Aufnahme, ein aktiver, energieverbrauchender Mechanismus erforderlich (2).

2. Pathophysiologie

Bei der funktionellen indirekten Hyperbilirubinämie besteht eine isolierte Erhöhung des indirekten Bilirubins. Unter Berücksichtigung der Physiologie des Bilirubinstoffwechsels entfallen als pathogenetische Ursachen Stoffwechselstörungen vor der Aufnahme in die Leberzelle und Störungen nach der Glucuronidierung. Hämolyse und Leberparenchymzellenzerfall sowie Gallenwegsverschluß kommen pathogenetisch nicht in Frage, da dann auch das glucuronidierte Bilirubin vermehrt sein müßte.

Es bleiben beim Morbus Gilbert als mögliche pathogenetische Mechanismen :

1. eine gestörte Aufnahme für Bilirubin in die Leberzelle
2. eine Störung der Bindung an die Transportproteine Y und Z
3. eine Störung der Glucuronidierung

Über signifikante Minderung der Glucuronyltransferaseaktivität bei Gilbert-Patienten wie auch bei anikterischen Patienten mit Morbus Wilson berichteten Billing und Schwarz (55).
Andere Studien über die Glucuronidbildung in vivo und in vitro haben in solchen Fällen normale Ergebnisse ergeben.
Nach Belastung mit N-acetyl-paraaminophenol zeigten Gilbert-Patienten in gleichem Maße wie Kontrollpersonen Glucuronidbildung (54). Die Ergebnisse scheinen kontrovers. In Übersichtsarbeiten, in denen der Bilirubinausgangswert vor den Belastungsversuchen berücksichtigt wird, kommt zum Ausdruck, daß das Glucuronyltransferasesystem erst ab einem Bilirubinwert $>$ 6mg % mitverantwortlich für die Hyperbilirubinämie ist (2,7).
Nach Bilirubinbelastung mit 2 mg Bilirubin pro kg Körpergewicht waren die Serumbilirubinwerte 3 - 4 Stunden nach der Injektion bei Gilbert-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe um den Faktor 5 erhöht. Elf Patienten mit Morbus Gilbert zeigten unter Belastung mit radioaktiv markiertem Bilirubin 4 Stunden nach Injektion analog zur beschriebenen Untersuchung um den Faktor 5 erhöhte Isotopenretention und Abnahme der Leberclearance auf ein Drittel, verglichen mit Normalpersonen (6). Die Aufnahmestörung und Verarbeitungsstörung besteht bei Gilbert-Patienten nicht nur für Bilirubin, sondern auch für andere organische Anionen (6,12,25,39,42).

Tolbutamid wird in der Leber ohne Glucuronidierung verstoffwechselt. Nach Tolbutamidbelastung war die Clearance bei Gilbert-Patienten vermindert. Biochemische Studien konnten eine Bindung an das Zytoplasmaprotein Y, nicht aber an das Z - Protein bestätigen.

Aus den kinetischen Studien der 70er Jahre geht hervor, daß

- bei Gilbert-Patienten neben der Störung von Bilirubin auch andere organische Anionen und Tolbutamid betroffen sind.
- die Störung mehr komplexer Natur ist, wobei bei der milden Hyperbilirubinämie (Morbus Gilbert) die Aufnahme in die Leber, sowie der Transport in der Zelle in stärkerem Maße als die Glucuronidierung pathogenetisch wirksam sind.

C Histologie - Elektronenmikroskopie

Die funktionellen Störungen sind von wenigen, nicht immer anzutreffenden Strukturveränderungen begleitet. Gelegentlich treten eisennegative (eher zentroazinär) und eisenpositive (eher peripheroazinär) Pigmentablagerungen auf, sowie diskrete, herdförmige, grobtropfige Verfettung (34). Intraazinäre Gefäße finden sich häufiger (34). Abgesehen von wenig Gitterfaserkollagenisierung und Restknötchen, die bei der posthepatitischen Form als Restzeichen der abgelaufenen Hepatitis noch bestehen können, zeigt die Leber histologisch ein normales Bild. Dieses grenzt sich durch Fehlen aktiver Entzündungszeichen, Parenchymdegeneration, Verfettung und Fibrose von dem der hepatitischen Formen ab.

Auf elektronenoptischer Ebene sind die Mikrovilli der Parenchymzellen im Disséraum vermindert. Die gleichzeitig bestehenden Membrandefekte, sowie die Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums und die Ablagerung elektronendichten Pigments (57) sind das morphologische Korrelat der funktionellen Aufnahme und Transportstörung.

D Genetik

Für das Vorkommen des Morbus Gilbert sind familiär gehäuftes Auftreten neben vielen sporadischen Einzelfällen charakteristisch. Die Häufigkeit, mit der erkrankte Familienmitglieder gefunden werden, schwankt in einzelnen Studien von 15 % - 50 %. Untersuchungen an neunzehn, nicht verwandten Patienten mit Gilbert-Syndrom, sowie an einundzwanzig Verwandten 1. Grades bestätigen die vermutete autosomale Vererbung mit inkompletter Penetranz (45). Alle größeren Untersuchungen ergaben diesen Vererbungsmodus (46). Bei den Verwandten mit erhöhtem Serumbilirubin sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen, obwohl insgesamt bei den Patienten das männliche Geschlecht überwiegt (46). Ergebnisse von Bilirubinkonzentrationsstudien der Bevölkerung zeigten signifikant niedrigere Durchschnittswerte bei Frauen. Wenn man entsprechend der bimodalen Verteilungskurve als oberen Normwert eine Konzentration von 0,7 mg/100 ml ansieht, liegt gleiches Vorkommen bei Männern und Frauen nahe und es ergibt sich eine Inzidenz in der Bevölkerung um die 6 % (43).

E Auslösefaktoren der ikterischen Schübe

Körperliche, seelische und diätetische Belastungen sind geeignet, ikterische Schübe auszulösen. Die steigernde Wirkung von Niedrigkaloriendiät und Fasten auf den Bilirubinwert zeigte sich nach Zeiten kalorischen Unterversorgung, z. B. nach Operationen (51). Restriktionsdiät von 400 kal/die löst innerhalb von 24 - 48 Stunden eine Hyperbilirubinämie aus (14, 23,24,29,35,53). Beim Fastentest unter vergleichbaren standardisierten Bedingungen ergaben sich sehr unterschiedliche Bilirubinwertsteigerungen, von unterhalb der Signifikanz (14) bis zum Fünffachen des Ausgangswertes (53). Im Mittel war das Bilirubin (gesamt) um das 1,85fache erhöht. Felsher erklärte eine Bilirubinsteigerung über diätetisch bedingte Minderung der UDPG-T aktivität. Dieser Mechanismus trifft zumindest bei der Gunnratte nicht zu, da bei dieser die UDPG-T völlig fehlt (4) und dennoch im Versuch nach Diät eine Bilirubinerhöhung erzielt werden konnte. Fettentzug bei isokalorisch verschiedener Diätzusammensetzung kann eine Bilirubinwerterhöhung bewirken (23,24), aber die täglich sich ändernde Nährstoffzusammensetzung der Nahrung scheint keine ikterischen Schübe zu bewirken. Da gesunde Kontrollpersonen in fast gleichem Umfang nach Diät Bilirubinwertsteigerung zeigen, ist der Fastentest ungeeignet, Gilbert-Patienten sicher von Gesunden zu unterscheiden.

Nikotinsäureprovokationstest

Physiologisch steigt das Bilirubin 30 Minuten nach intravenöser Nikotinsäureinjektion an, erreicht ein Plateau nach 90 Minuten

und fällt nach 180 Minuten ab (Mattei, zitiert nach 14). Anders verhält sich der Bilirubinspiegel bei Gilbert-Patienten. Hier ist der absolute Bilirubinwertanstieg signifikant höher und Spitzenwerte werden erst nach 180 Minuten erreicht, zu dem Zeitpunkt, da beim Gesunden der Bilirubinwert schon abfällt (Frommke, Miller, zitiert nach 14). Der Nikotinsäuretest ist demnach geeignet, Gilbert-Patienten von Gesunden zu trennen.

F Psychogenie

Bevor die Psychosomatik einen Zusammenhang für viele Krankheiten zwischen Persönlichkeitsstruktur, Antriebsbereich und Organbefall herausstellte, fanden sich im Volksglauben Hinweise auf die Beziehung zwischen Ikterus und Psyche. Redensarten wie " jemand wird gelb vor Ärger " , oder " einem geht die Galle ins Blut " zeugen davon. Im Altertum waren für Homer " Galle " und " Zorn " gleichbedeutend (31). Der Begriff " ikterus ex emotione " entwickelte sich im letzten Jahrhundert, nachdem Daraignez 1890, Potain 1894, Lafitte 1895 und Guerbe 1898 in einer Reihe von klinischen Fällen den Zusammenhang zwischen Ärger, seelischer Erregung und Ikterusauslösung beobachtet hatten (31).Wechselnde Begleitsymptome bei den unter Ikterus ex emotione beschriebenen Fällen ließen unterschiedlich pathogenetisch verantwortliche Mechanismen vermuten; ex eventu sind Verschlußgalle, Hepatitis epidemica und die funktionellen Hyperbilirubinämien zu benennen. Lafitte deutete letztere an, indem er gesondert eine Gruppe

von Patienten beschrieb, bei denen nach plötzlich einsetzendem Ikterus, der 3 - 4 Tage oder länger dauerte, Stuhl und Urin gefärbt geblieben waren.
Eine Vielzahl vegetativer Beschwerden wie Müdigkeit, Arbeitsunlust und Appetitlosigkeit fiel den Erstbeschreibern der funktionellen Hyperbilirubinämie auf (26,41).
Caravati (zitiert nach 31) beobachtete

- extrem chronische Müdigkeit bei geringer körperlicher Belastung
- Mißempfindungen im rechten Oberbauch
- Fettintoleranz und Dyspepsie
- Gewichtsabnahme und Untergewicht
- emotionale Instabilität in Form von Spannung, Angst, Konversion, Fixation und Depression, sowie vasomotorische Regulationsstörungen.

Kalk und Wildhirt (34,59) heben die psychische Symptomatik, neurasthenische Züge, Oberbauchbeschwerden, Kopfschmerzen und Depressionen hervor. Auch Hartmann (zitiert nach 31) beschreibt vegetative Überempfindlichkeit bei Gilbert-Patienten. Polzien (48) stellt die psychogenen Momente bei der Pathogenese der funktionellen Hyperbilirubinämie nicht in den Vordergrund. Er beobachtet aber Depressionen und Hypochondrieneigung, wobei an eine Kernneurose oder an zwangsneurotische Züge gedacht werden muß, wenn die Patienten trotz nachhaltiger Belehrung über die Harmlosigkeit der funktionellen Störung in die depressive Symptomatik zurückfallen.

An den Schilderungen und Literaturbeispielen fällt auf, daß nahezu alle Autoren es für möglich halten, daß Schübe durch psychische Einflüsse ausgelöst werden können, aber keiner eine primär psychogene Ursache der Erkrankung annimmt (31). Hagedorn kommt nach einer Literaturauswertung zur Ansicht, daß " unabhängig von dem Vorliegen eines möglicherweise erblichen Stoffwechseldefektes primär psychische und auch neurotische Einflüsse bei den verschiedenen Formen der funktionellen Hyperbilirubinämie einen wesentlichen Einfluß auf die Auslösung von Ikterusschüben und der begleitenden Symptomatik haben " .

G Therapie

Nach Phenobarbitalgabe werden Gilbert-Patienten anikterisch (2). Dabei wird durch die Enzyminduktion die Glucuronyltransferaseaktivität verbessert. Eine vermehrte Glucuronidkoppelung wird sichtbar am erhöhten Anteil glucuronidierter Medikamente in der Urinausscheidung (33). Phenobarbital löst einen Syntheseanstieg mikrosomaler Proteine aus, wie Aminosäuremarkierungsversuche bestätigen (33). Offenbar verbessert es auch die Aufnahme von Stoffen in die Leber und den Transport innerhalb der Leber, da bei Tolbutamidbelastung unter Barbituratgabe die Tolbutamidleberclearance steigt, obwohl diese chemische Verbindung nicht glucuronidiert wird (12). Pigmentaufnahme und Gallenfluß nehmen unter Phenobarbital zu (33). Trotz günstiger Beeinflussung der Hyperbilirubinämie und der vagen Symptomatik ist die Barbiturat-

dauerbehandlung wegen nachteiliger Nebenwirkungen abzulehnen. Zur Remissionseinleitung genügen Phenobarbital in einer Dosierung von 2 x 100 mg/die für 14 Tage. Im allgemeinen erübrigt sich eine medikamentöse Behandlung (9,59). Nach Ausschluß ernster Lebererkrankungen hilft es, die Gilbert-Patienten von der Harmlosigkeit ihrer Störung zu überzeugen. Gleichzeitig sollte der Rat gegeben werden, starke körperliche, seelische und diätetische Belastung zu meiden (9,59).

III PATIENTENGUT UND METHODIK

Versuchspersonen

A Die Gilbert-Patienten

Unter dem stationären Krankengut der Medizinischen Poliklinik waren 1964 - 1975 sechzig Patienten mit funktioneller Hyperbilirubinämie. Blutchemische und histologische Untersuchungen von Leberpunktaten dienten zum Ausschluß von Anaemien, Erkrankungen der Gallenwege und echter Lebererkrankungen. Im einzelnen ergab die Bestimmung von Transaminasen, von Gesamteiweiß, Serumelektrophorese und Elektrolyten Werte im Normbereich bei unauffälligem leberhistologischem Befund. Als einziger Wert war das Gesamtbilirubin, infolge Steigerung des indirekten Anteils erhöht.
Sechzehn der sechzig stationär untersuchten Patienten, vier Frauen und zwölf Männer im Alter von 25 - 40 Jahren, erklärten sich bereit, an einem Insulinhypoglykämietest, einem Glukosebelastungstest und psychologischen Tests im Rahmen von ambulanten Nachuntersuchungen teilzunehmen.

B Die Kontrollgruppe

Die bei den Gilbert-Patienten gewonnenen Testergebnisse wurden mit Ergebnissen Gesunder verglichen. Die Daten der Kontrollgruppe stammen einmal aus der Studie von Steck (58), der in gleicher Weise wie bei den Gilbert-Patienten an zwanzig 20 - 25jährigen gesunden Studenten einen Insulinhypoglykämietest

durchgeführt hat, sowie aus der Studie von Pascher (44), die unter gleichen Bedingungen zwanzig junge Probanden unter oraler Glukosebelastung untersucht hat. Die vorgelegte Arbeit sowie die genannten Studien entstammen dem gleichen Arbeitskreis. Bezüglich der psychologischen Tests " Maudsley Medical Questionnaire " und " Maudsley Personality Inventory " lagen Normwerte und Skalen der Persönlichkeitsmerkmale Extraversion und Neurosetendenz durch den Testverfasser Eysenck vor. Dieser hatte in einer umfangreichen Standardisierungsarbeit die Ergebnisse von Gesunden und verschiedenen klinischen Gruppen zusammengetragen (17,19,20,21). Für deutsche Verhältnisse ermittelte Arenz in einer Würzburger Feldstudie Standardwerte und machte so die Testauswertung für unsere Bereiche anwendbar (1). Beim Fragebogen nach Popoff, einem qualitativem Suchtest für Depressionsneigung, lag ebenfalls eine Standardisierung durch den Verfasser vor, sodaß auch hier auf eine eigene Untersuchung von Gesunden verzichtet werden konnte (49).

Durchgeführte Tests

A Der Insulinhypoglykämietest

Zur Beurteilung der Belastbarkeit und der hypophysären Reserve in Streßsituationen eignet sich der Hypoglykämietest. Für eine Hormonantwort ist ein ausreichend tiefer Blutzucker notwendig. Nach Insulingabe läßt sich anhand des Hormonverlaufs die Achse Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde bestimmen. Die sich ändernden Hormonspiegel von Cortisol, Wachstumshormon und Prolaktin geben Auskunft über das Streßverhalten.

Bei Patienten und Kontrollpersonen wurden der Verlauf von Glukose, STH, Cortisol und Prolaktin beobachtet. Die Versuchspersonen erhielten nüchtern 0,2 I.E. Altinsulin pro kg Körpergewicht intravenös. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Insulingabe. Bei Gilbert-Patienten wurde zusätzlich der Bilirubinspiegel (das Gesamt-, indirekte und direkte Bilirubin) zu Testbeginn und nach 5 sowie 24 Stunden beobachtet.

B Der Glukosebelastungstest

Am zweiten Versuchstag wurden bei den Gilbert-Patienten und den Kontrollpersonen das Glukose- und Insulinverhalten nach oraler Glukosebelastung untersucht. Die Versuchspersonen erhielten dem standardisierten Glukosebelastungstest entsprechend 100 g Glukose in 400 ml Wasser aufgelöst. Wegen der Vielzahl der Messungen und der geringeren Belastung der Versuchspersonen wurde zur Bestimmung der Glukose- und Insulinwerte nur Venenblut, statt Kapillar- und Venenblut entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor und 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Insulingabe.

Als Bestimmungsmethoden der Hormonspiegel von STH, Prolaktin und Insulin kamen die radioimmunologischen Verfahren der Firma Seronorm zur Anwendung. Cortisol wurde fluorimetrisch nach Mattingly, Glukose nach der enzymatischen Peroxidasemethode bestimmt. Das Gesamtbilirubin und der direkte Anteil wurden nach der van den Bergh'schen Reaktion photometrisch bestimmt, das indirekte Bilirubin durch Errechnung der Differenz dieser Werte.

C Die psychologischen Tests

Das psychische Verhalten und die Persönlichkeitsstruktur von Gilbert-Patienten wurden anhand von " Maudsley Medical Questionnaire " , kurz MMQ, und dem " Maudsley Personality Inventory " , kurz MPI, sowie dem Depressionstest nach Popoff untersucht.

1. MMQ und MPI

Unabhängig voneinander sind Forschergruppen um Guilford (30) und Cattell (13) bei Merkmalanalysen zu Persönlichkeitsfragebögen auf zwei unabhängige Hauptmerkmale der Persönlichkeit gestoßen, N e u r o s e t e n d e n z und E x t r a - v e r s i o n . Eysenck (15-22) entwickelte daraus den MMQ und den MPI.

Begriffserläuterung der neurotischen Tendenz:

Eysenck versteht darunter eine " mangelhafte emotionale Stabilität, die dazu disponiert, Neurosen zu entwickeln. Die neurotische Tendenz ist quantitativ meßbar, ihre Skala reicht von emotionaler Stabilität bis zur manifesten Neurose ". Obwohl keine einheitliche Definition von Neurose besteht, gibt es allgemein anerkannte, unbestrittene Neurosekennzeichen (1) :

" - Die Neurose ist eine funktionelle Störung
- Es handelt sich um vorwiegend erworbene Störungen
- Es kann ein Symptomwandel von körperlichen Symptomen mit subjektivem Krankheitswert zu seelisch empfundenen Spannungszuständen vorliegen
- Ätiologisch besonders wesentlich ist die Erlebniswelt, vor allem emotionale Vorgänge. "

Kennzeichen der Extraversion:
Nach Eysenck sind es Sorglosigkeit, allgemeine Aktivität und Streben nach Einfluß und Geselligkeit.
Die Tests ermöglichen in ihrer Gesamtheit die Persönlichkeit mit einem Extraversionswert E und einem Neurosewert N zu beschreiben. Ein Lügenwert L ergibt sich nach Auswerten von Lügenfragen. Bei Überschreiten eines Grenzwertes zeigt er Verschleierung und Fälschungsneigung der Versuchsperson an.
Im Test sind die Fragenitems entweder auf Extraversion oder Neurosetendenz ausgerichtet und gepolt. Die Merkmale interkorrelieren nicht, es kommt zu keinen Überschneidungen. Die Tests erfüllen die Lienert'schen Forderungen (37).
MMQ und MPI sind in den angelsächsischen Ländern vielbenutzte standardisierte und validierte Tests (20,22). Für deutsche Verhältnisse wurden sie anwendbar, nachdem Rainer Arenz in einer Würzburger Feldstudie die Standardisierung vorgenommen hatte (1).

2. Der Depressionsindex nach Popoff

Mit dem " Depressionsindex nach Popoff für die Praxis " liegt ein erprobter Fragebogen zur Aufdeckung von manifesten und larvierten Depressionen vor, der sich bei Patienten mit verschiedenartigen somatischen Beschwerden bewährt hat (49).
Er wurde den Gilbert-Patienten vorgelegt. Die Auswertung soll zeigen, inwieweit bei der Gilbertgruppe Depressionen verborgen sind.

Statistik

Die bei den Tests erarbeiteten Einzelwerte werden statistisch ausgewertet. Die Meßwerte zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten sind für jeden Parameter und jede Gruppe in einer R o h d a t e n l i s t e zusammengefaßt. Tabellarisch schließen sich unter dem jeweiligen Entnahmezeitpunkt der Mittelwert MW, die Streuung S, die Streuung der Mittelwerte SM und der Median als statistische Werte an. Im W i l c o x o n - t e s t werden Unterschiede im Verlauf für verbundene Stichproben untersucht. Die statistische Betrachtung zeigt, ob Meßmittelwerte zu verschiedenen Entnahmezeiten bei einer Gruppe signifikant verschieden sind. Mittelwerte und Streuungen der Meßwerte innerhalb einer Gruppe sind in einer G r a p h i k durch eine Kurve veranschaulicht. Liegen zu einem Parameter Ergebnisse für Gilbertpatienten und Kontrollgruppe vor, werden die beiden Kurven zum Vergleich in einer Graphik dargestellt. Durch den U - T e s t nach Mann und Whitney lassen sich signifikante Unterschiede zwischen den Meßdaten von Patienten und Kontrollgruppe ermitteln.
Die Studie ist deskriptiv angelegt. Das testbezogene Signifikanzniveau (p) ist auf 0,05 festgelegt, d.h. beim Vergleich zweier Mittelwerte und Streuungen im Wilcoxon- oder U-Test erreicht der Unterschied statistische Signifikanz, wenn $p < 0{,}05$ ist.

IV ERGEBNISSE

A Auswertung des Insulinhypoglykämietests

Bestimmte Parameter

1. Verhalten von Glukose
2. Verlauf von Bilirubin
3. Verhalten von Prolaktin
4. Verhalten von Cortisol
5. Verhalten von STH

Allgemeines Vorgehen

a) R o h d a t e n l i s t e

b) W i l c o x o n t e s t

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

d) U - T e s t

1. Verhalten von Glucose bei Insulinhypoglykämie

a) R o h d a t e n l i s t e

Gilbertpatienten	0'	3o'	6o'	12o'
1.) B.M. w	94	27	62	95
2.) G.I. w	91	45	51	75
3.) K.G. w	76	22	62	88
4.) M.I. w	73	42	68	78
5.) F.H. m	71	33	66	9o
6.) G.H. m	7o	17	58	85
7.) K.T. m	97	21	78	88
8.) K.G. m	77	35	34	52
9.) L.E. m	1o9	7o	128	135
1o.) M.H. m	93	4o	62	88
11.) P.W. m	97	52	82	93
12.) P.A. m	89	35	85	1o5
13.) M.D. m	82	37	59	77
14.) R.B. m	69	12	43	63
15.) S.G. m	76	16	29	74
16.) Z.W. m	96	35	67	88
Mittelwert MW	85,o	33,69	64,63	85,88
Streuung S	12,22	14,86	22,93	18,29
Str.des MW SM	3,o5	3,72	5,73	4,57
Median	85.5	34.o	61.5	86.13

Verhalten von Glucose bei Insulinhypoglykämie

a) R o h d a t e n l i s t e

Kontroll - Vpn		0'	3o'	6o'	12o'
1.) B.	m	7o	23	43	6o
2.) V.	w	75	22	5o	8o
3.) F.	w	88	46	48	65
4.) G.	w	66	31	43	65
5.) H.	m	69	44	51	52
6.) L.	w	72	35	58	88
7.) L.	w	89	28	49	69
8.) M.	m	82	42	9o	75
9.) M.	m	91	38	68	93
1o.) O.	w	93	37	58	73
11.) P.	w	8o	22	43	*
12.) R.	m	84	27	61	88
13.) S.	w	86	44	58	77
14.) S.	m	125	57	43	54
15.) S.	w	9o	47	69	7o
16.) S.	m	71	26	54	63
17.) S.	w	68	41	63	7o
18.) W.	w	79	3o	57	68
19.) W.	m	58	27	49	7o
2o.) Z.	w	7o	31	49	61
Mittelwert	MW	8o.3o	34.9o	55.2o	7o.58
Streuung	S	14.38	9.75	11.46	11.1o
Str.des MW	MS	3.22	2.18	2.56	2.55
Median		79.5	33.o	52.5	69.33

b)*WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Glucose	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Gluc. 0'	85,00	12,22	16	136,0	.00048
Gluc. 30'	33,69	14,86	16	,0	***
Gluc. 0'	85,00	12,22	16	128,5	.00191
Gluc. 60'	64,63	22,93	16	7,5	**
Gluc. 0'	85,00	12,22	16	66,5	.95873
Gluc. 120'	85,88	18,29	16	69,5	
Gluc. 30'	33,69	14,86	16	1,0	.00058
Gluc. 60'	64,63	22,93	16	135,0	***
Gluc. 30'	33,69	14,86	16	,0	.00048
Gluc. 120'	85,88	18,29	16	136,0	***
Gluc. 60'	64,63	22,93	16	,0	.00048
Gluc. 120'	85,88	18,29	16	136,0	***

Unter Insulingabe sinkt der Glucosespiegel von 0 - 30 Min. hochsignifikant (P = 0,00048). Von 30 - 60 Min. steigt er wieder hochsignifikant (P = 0,00191) und von 60 - 120 Min. erneut hochsignifikant (P = 0,00048) .

*WILCOXON-TEST

Kontrollgruppe (20 Vpn)

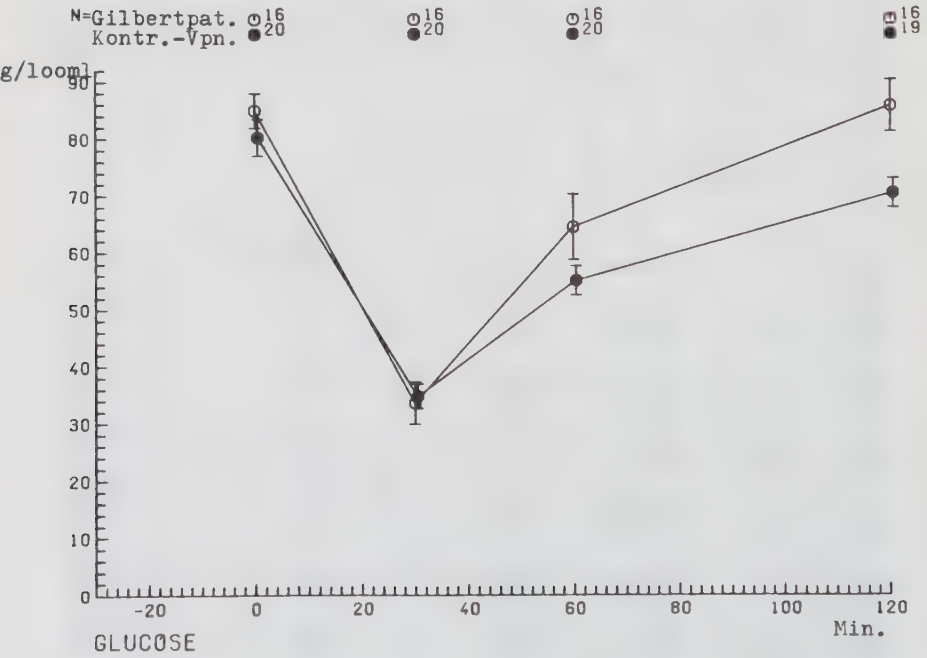
Glucose	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Gluc. 0'	80,30	14,38	20	210,0	.00010
Gluc. 30'	34,90	9,75	20	,0	***
Gluc. 0'	80,30	14,38	20	208,0	.00013
Gluc. 60'	55,20	11,46	20	2,0	***
Gluc. 0'	80,30	14,38	20	151,0	.02543
Gluc. 120'	70,58	11,10	19	39,0	*
Gluc. 30'	34,90	9,75	20	4,5	.00019
Gluc. 60'	55,20	11,46	20	205,5	***
Gluc. 30'	34,90	9,75	20	1,0	.00017
Gluc. 120'	70,58	11,10	19	189,0	***
Gluc. 60'	55,20	11,46	20	8,5	.00054
Gluc. 120'	70,58	11,10	19	181,5	***

Bei der Kontrollgruppe ist der Verlauf ähnlich: Nach Insulingabe sinkt der Glucosespiegel von 0 - 30 Min. hochsignifikant (P = 0,00010) und steigt hochsignifikant (P = 0,00019) von 30 - 60 Min. und von 60 - 120 Min. (P = 0,00054) .

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

Glucoseverhalten unter Insulinhypoglykämie

Der Kurvenverlauf des Glucosespiegels ist bei Gilbertpatienten und der Kontrollgruppe sehr ähnlich. Im aufsteigenden Abschnitt ist die Kurve der Gilbertpatienten steiler und die zu den Entnahmezeiten erreichten Werte sind höher.



d) U - T e s t

Gilbertpatienten und Kontrollgruppe unter Insulinhypoglykämie

Test-Parameter	Entnahme-Zeitpunkt	Stichprobenbeschr. N1/N2	M1/M2	S1/S2	U-Test U	P
Glucose	0'	16	85,00	12,22	112,0	.13019
	0'	20	80,30	14,38		
Glucose	30'	16	33,69	14,86	142,5	.58784
	30'	20	34,90	9,75		
Glucose	60'	16	64,63	22,93	103,5	.07387
	60'	20	55,20	11,46		
Glucose	120'	16	85,88	18,29	65,5	.00428
	120'	19	70,58	11,10		**

Bei der Stichprobenbeschreibung enthält die obere Zeile die Werte der Gilbertpatienten, die untere Zeile Entnahmewerte der Kontrollgruppe.

Der U - Test ermöglicht einen Vergleich der Glucosewerte von Gilbertpatienten und Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt. Bei Gilbertpatienten ist im Vergleich zur Kontrollgruppe der 60 Minuten Wert nahezu signifikant, der 120 Minuten Wert hochsignifikant höher. Somit ergibt sich in dieser Studie ein bei Gilbertpatienten gegenüber der Kontrollgruppe beschleunigter Wiederanstieg des Glucosespiegels.

2. Verlauf von Bilirubin

Übliche Blutentnahmezeiten beim IHG-test sind 30, 60 und 120 Min. nach Insulingabe. Eine für den Bilirubinstoffwechsel nötige Enzyminduktion ist in dieser Kürze nicht zu erwarten. Daher erfolgte die Bilirubinbestimmung nach 5 und 24 Stunden.

a) R o h d a t e n l i s t e

Gilbertpatient.		0	5 Std.	24 Std.
1.) B.M.	w	0.90 0.75 0.15	1.09 0.71 0.38	1.38 1.00 0.38
2.) G.I.	w	0.88 0.67 0.21	0.94 0.70 0.24	1.10 0.72 0.38
3.) K.G.	w	0.70 0.40 0.30	0.70 0.40 0.30	0.80 0.50 0.30
4.) M.I.	w	1.10 0.40 0.70	0.90 0.70 0.20	0.80 0.60 0.20
5.) F.H.	m	1.20 1.00 0.20	1.30 1.00 0.30	1.30 1.00 0.30
6.) G.H.	m	1.30 0.70 0.60	2.10 1.34 0.76	1.46 0.81 0.65
7.) K.T.	m	1.30 0.80 0.50	1.20 0.70 0.50	1.30 0.70 0.60
8.) K.G.	m	1.30 1.00 0.30	1.50 1.10 0.40	1.40 1.00 0.40
9.) L.E.	m	1.00 0.55 0.45	1.10 0.70 0.40	0.50 0.40 0.10
10.) M.H.	m	1.10 0.80 0.30	1.20 0.70 0.50	1.20 0.80 0.40
11.) P.W.	m	1.00 0.60 0.40	1.10 0.60 0.50	1.00 0.60 0.40
12.) P.A.	m	0.40 0.25 0.15	0.60 0.50 0.10	0.50 0.30 0.20
13.) M.D.	m	0.90 0.50 0.40	1.00 0.50 0.50	0.90 0.20 0.70
14.) R.B.	m	0.50 0.35 0.15	0.90 0.50 0.40	0.60 0.48 0.12
15.) S.G.	m	1.10 0.80 0.30	1.20 0.60 0.60	1.20 0.80 0.40
16.) Z.W.	m	2.05 1.70 0.35	2.05 1.72 0.33	2.13 1.58 0.55
Mittelwert	MW	1.05 0.71 0.34	1.18 0.78 0.40	1.10 0.72 0.38
Streuung	S	0.38 0.35 0.16	0.41 0.35 0.16	0.42 0.34 0.18
Str.des MW	SM	0.10 0.09 0.04	0.10 0.09 0.04	0.10 0.08 0.04
Median		1.02 0.68 0.29	1.08 0.64 0.36	1.13 0.68 0.34

Die Spalten zum jeweiligen Zeitpunkt stellen der Reihe nach das Gesamt- , Indirekte und Direkte Bilirubin dar.

b) *WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Gesamt-Bilirubin	Std.	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Bil. ges.	0	1,05	.38	16	17,5	.01183 *
	5	1,18	.41	16	115,5	
Bil. ges.	0	1,05	.38	16	30,0	.07249
	24	1,10	.42	16	100,0	
Bil. ges.	5	1,18	.41	16	86,0	.28589
	24	1,10	.42	16	44,o	

Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Gesamtbilirubins vom Zeitpunkt 0 bis 5 Std. nach Testbeginn ($p < 0,05$) .

*WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Bilirubin indirekt	Std.	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Bil. ind.	0	.70	.35	16	44,0	.25442
	5	.78	.35	16	89,0	
Bil. ind.	0	.70	.35	16	51,0	.40765
	24	.72	.34	16	84,0	
Bil. ind.	5	.78	.35	16	89,5	.26593
	24	.72	.34	16	45,5	

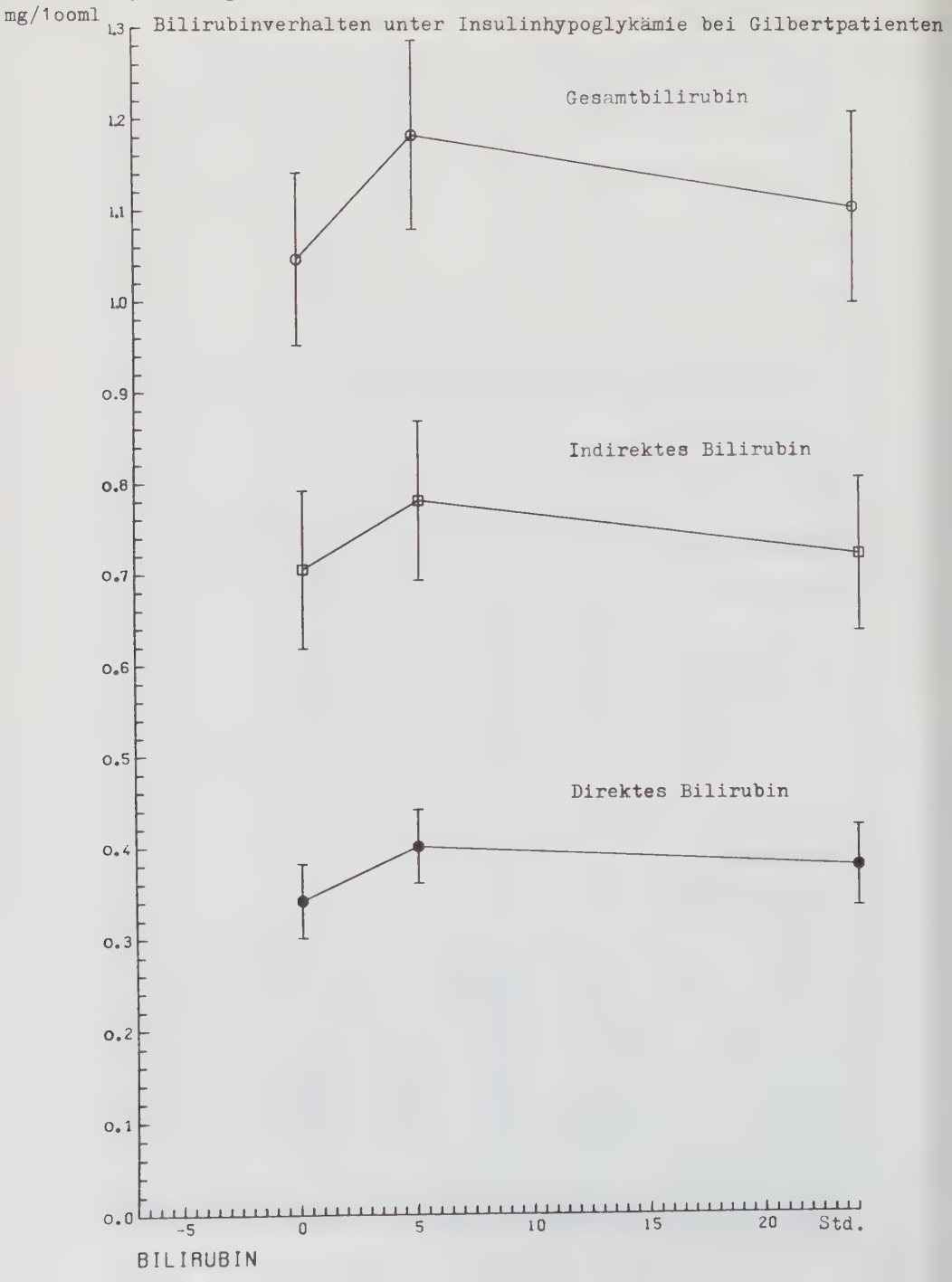
*WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Bilirubin direkt	Std.	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Bil. dir.	0	.34	.16	16	30,0	.06201
	5	.40	.16	16	103,0	
Bil. dir.	0	.34	.16	16	34,0	.09703
	24	.38	.18	16	99,0	
Bil. dir.	5	.40	.16	16	68,0	.71112
	24	.38	.18	16	53,0	

Beim indirekten und direkten Bilirubin erreicht der Wertanstieg kein Signifikanzniveau ($p > 0,05$) .

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f



3. Verhalten von Prolaktin bei Insulinhypoglykämie

a) R o h d a t e n l i s t e

Gilbertpatienten	0'	3o'	60'	12o'
1.) B.M. w	19,3	23,8	67,7	47,8
2.) G.I. w	5,8	11,7	12,1	5,5
3.) K.G. w	9,5	8,o	55,6	16,2
4.) M.I. w	13,7	2o,5	15,5	12,1
5.) F.H. m	4,5	5,1	6,8	4,3
6.) G.H. m	3,o	3,o	6,6	1,9
7.) K.T. m	5,o	3,7	2,5	3,6
8.) K.G. m	6,2	27,o	34,5	1o,o
9.) L.E. m	6,1	7,4	6,1	12,2
1o.) M.H. m	21,4	19,1	15,2	1o,4
11.) P.W. m	6,2	6,4	4,9	3,8
12.) P.A. m	4,3	4,1	4,5	5,4
13.) M.D. m	4,8	13,o	2o,6	4o,9
14.) R.B. m	9,5	5,6	2o,o	1o,7
15.) S.G. m	13,1	13,6	22,3	8,5
16.) Z.W. m	5,8	6,6	11,4	4,4
Mittelwert MW	8,637	11,162	19,144	12,356
Streuung S	5,5oo	7,65o	18,7o5	13,155
Str.des MW SM	1,38	1,91	4,68	3,29
Median	6,13	7,7o	13,65	9,25

b) * WILCOXON-TEST

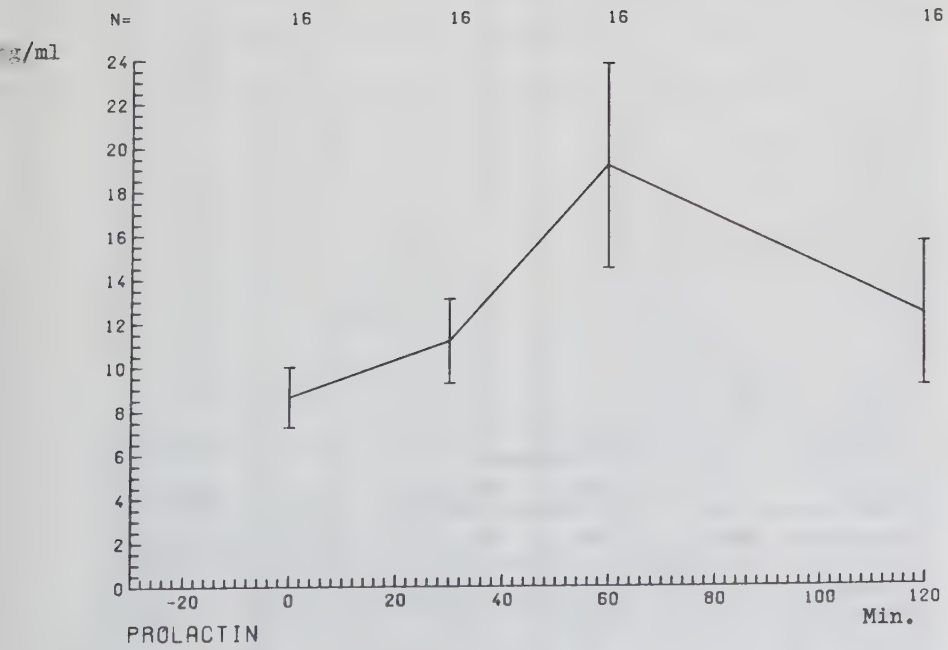
Gilbertpatienten (16)

Hormon		Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Prolactin	0'	8,64	5,50	16	39,5	.15482
	30'	11,16	7,65	16	95,5	
Prolactin	0'	8,64	5,50	16	18,0	.01126
	60'	19,14	18,71	16	117,0	*
Prolactin	0'	8,64	5,50	16	61,0	.73679
	120'	12,36	13,15	16	75,0	
Prolactin	30'	11,16	7,65	16	30,0	.05249
	60'	19,14	18,71	16	106,0	
Prolactin	30'	11,16	7,65	16	74,0	.77611
	120'	12,36	13,16	16	62,0	
Prolactin	60'	19,14	18,71	16	111,0	.02798
	120'	12,36	13,16	16	25,0	*

Der Prolaktinwert steigt nach Insulingabe signifikant (p = 0,01126) von 0 - 60 Min. und fällt signifikant (p = 0,02798) von 60 - 120 Min.

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

Prolaktinverhalten unter Insulinhypoglykämie bei Gilbertpatienten



4. Verhalten von Cortisol bei Insulinhypoglykämie

a) R o h d a t e n l i s t e

Kontroll - Vpn		0'	3o'	6o'	12o'
1.) B.	m	25.7	19.3	27.7	16.6
2.) C.	w	18.5	13.2	29.5	17.o
3.) F.	w	17.4	16.o	23.4	15.7
4.) G.	w	27.3	18.o	14.9	13.6
5.) H.	m	24.2	27.7	16.2	12.2
6.) L.	w	25.5	2o.o	29.3	18.4
7.) L.	w	13.7	22.5	28.o	2o.2
8.) M.	m	22.5	21.o	27.1	19.6
9.) M.	m	2o.5	15.2	19.1	1o.8
1o.) O.	w	3o.5	26.4	28.o	17.6
11.) P.	w	2o.9	23.o	27.2	28.8
12.) R.	m	46.9	35.2	28.3	24.8
13.) S.	w	2o.7	27.1	26.7	17.o
14.) S.	m	24.5	21.o	29.4	24.1
15.) S.	w	14.3	11.2	29.o	14.6
16.) S.	m	15.9	18.6	22.9	12.8
17.) S.	w	18.o	12.9	11.o	1o.1
18.) W.	w	17.o	21.4	27.5	21.4
19.) W.	m	13.o	19.8	22.o	16.4
2o.) Z.	w	62.o	55.o	54.5	45.o
Mittelwert	MW	23.95	22.23	26.o9	18.84
Streuung	S	11.72	9.59	8.59	7.79
Str.des MW	SM	2.62	2.14	1.92	1.74
Median		2o.67	2o.17	27.1	16.83

Verhalten von Cortisol bei Insulinhypoglykämie

a) R o h d a t e n l i s t e

Gilbertpatienten	0'	3o'	6o'	12o'
1.) B.M. w	26.6	18.1	22.3	12.76
2.) G.I. w	38.5	39.6	46.8	37.5
3.) K.G. w	14.4	9.3	18.5	11.4
4.) M.I. w	47.9	43.7	34.4	46.8
5.) F.H. m	16.3	19.4	44.8	37.5
6.) G.H. m	17.5	13.4	23.7	8.2
7.) K.T. m	26.o	19.8	19.2	15.6
8.) K.G. m	18.6	16.5	27.8	19.6
9.) L.E. m	18.6	25.8	19.6	18.5
1o.) M.H. m	25.7	17.5	27.8	17.5
11.) P.W. m	2o.8	14.6	26.o	2o.o
12.) P.A. m	17.5	14.6	1o.7	7.3
13.) M.D. m	19.6	21.2	29.5	24.8
14.) R.B. m	2o.6	19.6	24.7	16.5
15.) S.G. m	14.8	17.7	2o.8	15.6
16.) Z.W. m	25.8	22.7	2o.6	17.5
Mittelwert MW	23.o8	2o.84	26.o8	2o.44
Streuung S	8.96	9.o2	9.42	11.o9
Str.des MW SM	2.24	2.26	2.35	2.77
Median	2o.25	18.5	24.5	17.75

b) *WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Hormon	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Cort. 0'	23,08	8,96	16	103,0	.07443
Cort. 30'	20,84	9,02	16	33,0	
Cort. 0'	23,08	8,96	16	47,5	.30097
Cort. 60'	26,08	9,42	16	88,5	
Cort. 0'	23,08	8,96	16	103,5	.07028
Cort. 120'	20,44	11,09	16	32,5	
Cort. 30'	20,84	9,02	16	25,0	.02798
Cort. 60'	26,08	9,42	16	111,0	*
Cort. 30'	20,84	9,02	16	83,0	.43751
Cort. 120'	20,44	11,09	16	52,0	
Cort. 60'	26,08	9,42	16	121,0	.00662
Cort. 120'	20,44	11,09	16	15,0	**

Der Plasmacortisolspiegel von Gilbertpatienten steigt unter Insulinhypoglykämie von 30 - 60 Min. signifikant (p = 0,02798) und fällt von 60 - 120 Min. hochsignifikant (p = 0,00662).

*WILCOXON-TEST

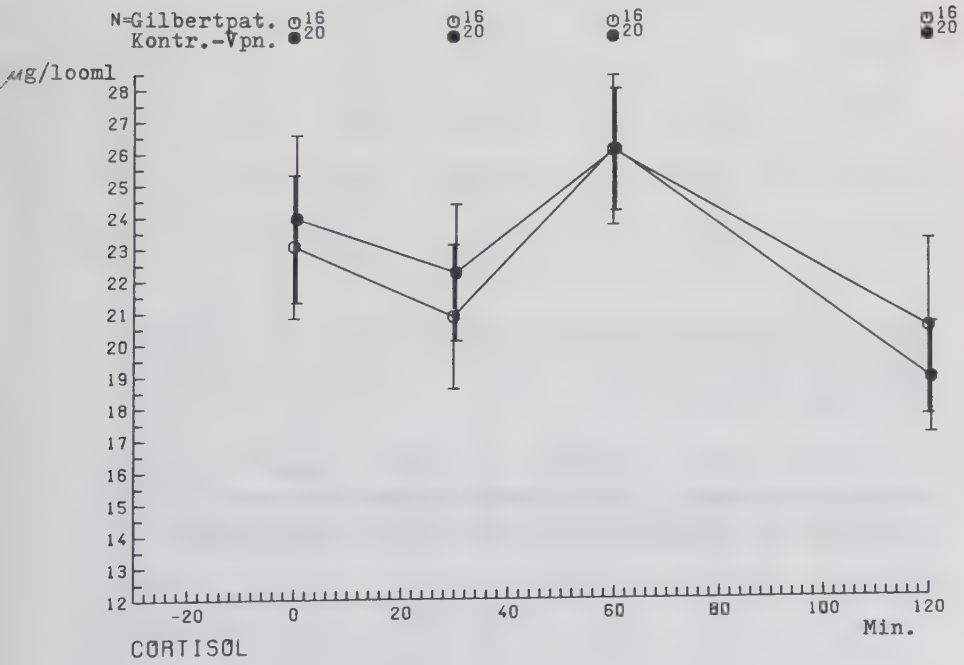
Kontrollgruppe (20 Vpn)

Hormon	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Cort. 0'	23,95	11,72	20	139,5	.20425
Cort. 30'	22,23	9,59	20	70,5	
Cort. 0'	23,95	11,72	20	76,0	.28730
Cort. 60'	26,09	8,59	20	134,0	
Cort. 0'	23,95	11,72	20	171,0	.01447
Cort. 120'	18,84	7,79	20	39,0	*
Cort. 30'	22,23	9,59	20	44,0	.02388
Cort. 60'	26,09	8,59	20	166,0	*
Cort. 30'	22,23	9,59	20	165,0	.02506
Cort. 120'	18,84	7,79	20	44,0	*
Cort. 60'	26,09	8,59	20	207,0	.00015
Cort. 120'	18,84	7,79	20	3,0	***

Der Plasmacortisolspiegel steigt auch bei der Kontrollgruppe von 30 - 60 Min. signifikant (p = 0,02388) und fällt noch deutlicher hochsignifikant von 60 - 120 Min. (p = 0,00015). Der Ausgangs- und 30 Min. Wert ist gegenüber dem Endwert signifikant höher.

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

Cortisolverhalten unter Insulinhypoglykämie



Der Kurvenverlauf des Cortisolspiegels ist bei Gilbertpatienten und Kontrollgruppe gleichartig. Für beide Kurven sind signifikanter Anstieg von 30 - 60 Min. und hochsignifikantes Sinken von 60 - 120 Min. charakteristisch.

d) U - T e s t

Der U - Test ermöglicht einen statistischen Vergleich der Mittelwerte von Gilbertpatienten und Kontrollgruppe zum gleichen Bestimmungszeitpunkt. Ein signifikanter Unterschied besteht, wenn der Wert P Signifikanzniveau (P = 0,05) unterschreitet.

Gilbertpatienten und Kontrollgruppe unter Insulinhypoglykämie

Test-Parameter	Entnahme-Zeitpunkt	Stichprobenbeschr. N1/N2	M1/M2	S1/S2	U-Test U	P
Cortisol	0'	16	23,08	8,96	154,5	.87350
	0'	20	23,95	11,72		
Cortisol	30'	16	20,84	9,02	133,5	.40773
	30'	20	22,23	9,59		
Cortisol	60'	16	26,08	9,42	144,5	.63291
	60'	20	26,09	8,59		
Cortisol	120'	16	20,44	11,09	157,0	.93654
	120'	20	18,84	7,79		

Bei der Stichprobenbeschreibung enthält die obere Zeile die Werte der Gilbertpatienten, die untere Zeile Entnahmewerte der Kontrollgruppe.

Die mittels U-Test errechneten P - Werte zeigen keinen signifikanten Unterschied des Plasmacortisolspiegels bei Gilbertpatienten und Kontrollgruppe unter Insulinhypoglykämie.

5. Verhalten von STH bei Insulinhypoglykämie

a) R o h d a t e n l i s t e

Gilbertpatienten	0'	3o'	6o'	12o'
1.) B.M. w	*	8.1	24.1	6.8
2.) G.I. w	19.1	19.7	2o.3	4.o
3.) K.G. w	1.9	16.2	19.9	5.9
4.) M.I. w	2.9	1.5	*	4.6
5.) F.H. m	2.4	15.4	17.3	2.2
6.) G.H. m	1o.3	14.3	15.2	1.8
7.) K.T. m	1o.2	15.5	13.6	1.7
8.) K.G. m	11.7	19.1	22.o	13.6
9.) L.E. m	o.3	o.4	17.2	2.7
1o.) M.H. m	o.2	1.3	19.2	2.8
11.) P.W. m	2.9	1.5	4.5	*
12.) P.A. m	2.5	13.6	14.4	1.9
13.) M.D. m	17.8	16.8	14.6	21.4
14.) R.B. m	14.4	3.2	2o.9	15.o
15.) S.G. m	o.4	13.2	21.4	21.3
16.) Z.W. m	13.2	2.o	18.3	11.7
Mittelwert MW	7.35	1o.11	17.53	7.83
Streuung S	6.73	7.25	4.75	7.oo
Str.des MW SM	1.74	1.81	1.23	1.81
Median	3.o	13.25	18.o	5.o

Verhalten von STH bei Insulinhypoglykämie

a) R o h d a t e n l i s t e

Kontroll - Vpn		0'	3o'	6o'	12o'
1.) B.	m	0.00	o.75	2o.75	4.75
2.) C.	w	9.5o	5.45	7.oo	2.3o
3.) F.	w	18.oo	2o.oo	8.9o	1.1o
4.) G.	w	o.7o	11.oo	11.25	1.65
5.) H.	m	o.8o	32.oo	28.oo	6.5o
6.) L.	w	17.5o	21.5o	25.oo	4.4o
7.) L.	w	7.oo	9.oo	6.oo	1.2o
8.) M.	m	2.oo	22.5o	22.oo	9.75
9.) M.	m	1o.75	5.95	8.65	o.35
1o.) O.	w	3.55	7.3o	6.5o	3.o5
11.) P.	w	2.3o	12.5o	13.oo	7.75
12.) R.	m	12.oo	13.5o	14.oo	1.5o
13.) S.	w	2o.5o	3o.oo	28.oo	6.5o
14.) S.	m	o.55	19.75	25.oo	1o.75
15.) S.	w	o.55	1.25	22.5o	8.25
16.) S.	m	8.25	41.25	24.oo	6.5o
17.) S.	w	6.9o	5.35	5.35	2.45
18.) W.	w	18.5o	2o.oo	25.oo	4.65
19.) W.	m	o.25	14.5o	22.oo	4.7o
2o.) Z.	w	11.75	22.5o	1o.75	2.3o
Mittelwert	MW	7.57	15.8o	16.68	4.52
Streuung	S	6.97	1o.75	8.19	3.o5
Str.des MW	SM	1.56	2.4o	1.83	o.68
Median		6.25	14.5	17.5	4.17

b) *WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Hormon	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
STH 0'	7,35	6,73	15	37,0	.20110
STH 30'	10,11	7,25	16	83,0	
STH 0'	7,35	6,73	15	3,0	.00210
STH 60'	17,53	4,75	15	102,0	**
STH 0'	7,35	6,73	15	43,5	.59344
STH 120'	7,83	7,01	15	61,5	
STH 30'	10,11	7,25	16	11,0	.00588
STH 60'	17,53	4,75	15	109,0	**
STH 30'	10,11	7,25	16	80,0	.26807
STH 120'	7,83	7,01	15	40,0	
STH 60'	17,53	4,75	15	101,0	.00258
STH 120'	7,83	7,01	15	4,0	**

Der STH-spiegel der Gilbertpatienten steigt von 0 - 30 Min. noch nicht signifikant an, erreicht aber 60 Min. nach Insulingabe gegenüber dem 0 und 30 Min. Wert einen hochsignifikanten Anstieg (P_{0-60}= 0,00210, P_{30-60}= 0,00588). Von 60 - 120 Min. folgt hochsignifikantes Absinken (P = 0,00258).

*WILCOXON-TEST

Kontrollgruppe (20 Vpn)

Hormon	Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
STH 0'	7,57	6,97	20	26,0	.00338
STH 30'	15,80	10,75	20	184,0	**
STH 0'	7,57	6,97	20	28,0	.00428
STH 60'	16,68	8,19	20	182,0	**
STH 0'	7,57	6,97	20	145,5	.13532
STH 120'	4,52	3,05	20	64,5	
STH 30'	15,80	10,75	20	91,0	.62727
STH 60'	16,68	8,19	20	118,0	
STH 30'	15,80	10,75	20	200,0	.00042
STH 120'	4,52	3,05	20	10,0	***
STH 60'	16,68	8,19	20	210,0	.00010
STH 120'	4,52	3.05	20	,0	***

Bei der Kontrollgruppe steigt der STH-spiegel bereits von 0 - 30 Min. nach Insulingabe hochsignifikant (P = 0,00338), verläuft

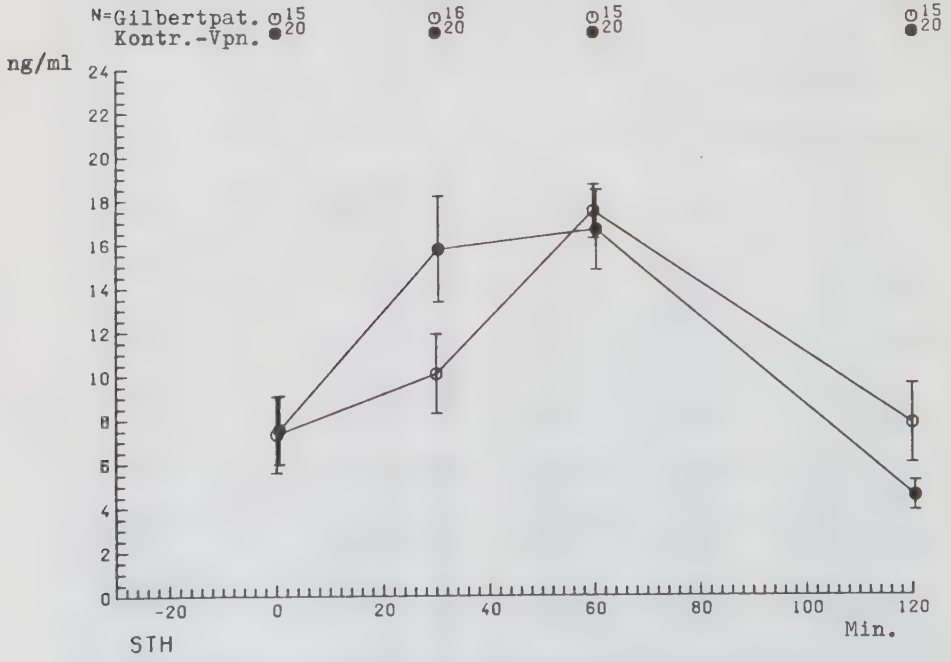
dann fast plateauartig bis nach 60 Minuten und fällt hochsignifikant (P=0,00010) vom 60-120 Minutenwert.

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

STH-Verhalten unter Insulinhypoglykämie

Der graphische Vergleich beider STH-Verläufe läßt einen verzögerten Anstieg des STH bei den Gilbertpatienten vermuten.Bei der Bestimmung nach 30 Minuten klaffen die Werte auseinander. Im absteigenden Teil der Kurve ist der Spiegel nach 120 Minuten bei Gilbertpatienten höher.

Im U-Test wird sich zeigen, ob die beobachteten Unterschiede statistisch signifikant sind.



d) U - T e s t

Gilbertpatienten und Kontrollgruppe unter Insulinhypoglykämie

Test-parameter	Entnahme-Zeitpunkt	Stichprobenbeschr. N1/N2	M1/M2	S1/S2	U-Test U	P
STH	0'	15	7,35	6,73	149,0	.98670
	0'	20	7,57	6,97		
STH	30'	16	10,11	7,25	111,0	.12251
	30'	20	15,80	10,75		
STH	60'	15	17,53	4,75	148,0	.96010
	60'	20	16,68	8,19		
STH	120'	15	7,83	7,01	116,0	.26397
	120'	20	4,52	3,05		

Bei der Stichprobenbeschreibung enthält die obere Zeile die Werte der Gilbertpatienten, die untere Zeile Entnahmewerte der Kontrollgruppe.

Im U-Test zeigen sich bei Gilbertpatienten und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede der STH-Mittelwerte zum gleichen Entnahmezeitpunkt.

B Auswertung des Glukosebelastungstests

Bestimmte Parameter

1. Verhalten von Glukose
2. Verhalten von Insulin

Allgemeines Vorgehen

a) R o h d a t e n l i s t e

b) W i l c o x o n t e s t

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

d) U - T e s t

Erläuterungen zu den Punkten a) - d) finden sich auf Seite 19

1. Verhalten von Glucose bei oraler Glucosebelastung

a) R o h d a t e n l i s t e

Gilbertpatient.		NÜ	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	18o'
1.) B.M.	w	12o	194	172	16o	161	154	13o
2.) G.I.	w	*	149	124	93	89	86	83
3.) K.G.	w	9o	125	115	93	9o	11o	1o5
4.) M.I.	w	92	129	115	1o2	98	1o1	11o
5.) F.H.	m	77	122	95	76	67	54	65
6.) G.H.	m	8o	177	13o	124	125	126	92
7.) K.T.	m	9o	156	144	121	98	8o	62
8.) K.G.	m	69	98	99	1o2	124	7o	89
9.) L.E.	m	115	196	131	169	1o1	119	*
1o.) M.H.	m	9o	17o	135	12o	88	85	9o
11.) P.W.	m	11o	118	151	141	123	94	1oo
12.) P.A.	m	92	159	14o	128	1o4	8o	85
13.) M.D.	m	9o	116	9o	99	1o6	83	9o
14.) R.B.	m	1o7	259	17o	16o	115	94	9o
15.) S.G.	m	75	153	157	114	1o7	34	6o
16.) Z.W.	m	95	173	139	1oo	77	44	7o
Mittelwert	MW	92.8	155.9	131.7	118.9	1o4.6	88.4	88.1
Streuung	S	14.8	39.9	24.7	27.1	22.3	3o.5	19.o
Str.des MW	SM	3.82	9.98	6.18	6.78	5.57	7.63	4.91
Median		9o.o	154.5	133.o	117.o	1o2.5	85.5	89.3

1. Verhalten von Glucose bei oraler Glucosebelastung

a) R o h d a t e n l i s t e

Kontroll - Vpn	NÜ	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	18o'
1.) B.R. m	1oo	117	1o3	97	86	8o	65
2.) H.W. w	94	122	77	66	64	65	62
3.) W.J. m	98	167	92	114	75	96	83
4.) A.G. w	92	112	115	1o2	98	1o1	115
5.) U.M. m	9o	139	111	99	87	92	7o
6.) H.T. m	92	169	16o	131	115	65	85
7.) G.W. w	82	99	64	49	5o	55	58
8.) M.W. w	92	15o	141	126	1o5	1o7	97
9.) K.S. m	91	182	17o	124	123	115	12o
1o.) P.A. m	1o5	168	155	145	127	72	57
11.) H.S. m	9o	126	95	85	73	54	5o
12.) H.S. m	86	118	125	125	115	1o7	95
13.) W.I. m	85	178	13o	111	12o	91	6o
14.) R.D. m	84	12o	117	8o	74	66	75
15.) H.W. m	83	145	122	114	124	95	73
16.) X.G. m	111	182	17o	126	115	112	88
17.) M.H. m	1oo	121	85	83	78	91	69
18.) L.L. m	66	14o	137	1o4	91	76	61
19.) K.C. m	82	178	165	111	75	38	54
2o.) R.G. m	1o9	156	15o	7o	72	68	6o
Mittelwert MW	91.6o	144.45	124.2	1o3.1	93.35	82.3	74.85
Streuung S	1o.51	26.67	31.85	24.69	23.19	21.58	19.87
Str.des MW SM	2.35	5.96	7.12	5.52	5.19	4.82	4.44
Median	91.17	142.5	123.5	1o5.75	89.o	82.75	69.5

b) WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Glucose		Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Gluc.	0'	92,80	14,80	15	,0	.00072
	30'	155,88	39,92	16	120,0	***
Gluc.	30'	155,88	39,92	16	122,0	.00567
	60'	131,69	24,72	16	14,0	**
Gluc.	60'	131,69	24,72	16	118,0	.01045
	90'	118,88	27,11	16	18,0	*
Gluc.	90'	118,88	27,11	16	116,5	.01300
	120'	104,56	22,27	16	19,5	*
Gluc.	120'	104,56	22,27	16	115,5	.01500
	150'	88,38	30,53	16	20,5	*
Gluc.	150'	88,38	30,53	16	44,0	.37819
	180'	88,07	19,01	15	76,0	
Gluc.	0'	92,80	14,80	15	,0	.00080
	60'	131,69	24,71	16	119,0	***
Gluc.	0'	92,80	14,80	15	28,0	.07811
	120'	104,56	22,27	16	91,0	
Gluc.	0'	92,80	14,80	15	76,0	.37867
	150'	88,38	3053	16	44,0	
Gluc.	0'	92,80	14,80	15	59,5	.61429
	180'	88,07	19,01	15	42,5	

Der Glucosespiegel ist 30 Minuten nach Glucosegabe hochsignifikant angestiegen (p = 0,00072) . Er fällt hochsignifikant von 30 - 60 Minuten und signifikant von 60 - 90, 90 - 120 und 120 - 150 Minuten. Der 150 und 180 Minuten Wert ist nahezu gleich, signifikante Unterschiede der Werte zum Ausgangswert bestehen nicht.

WILCOXON-TEST

Kontrollgruppe (20 Vpn)

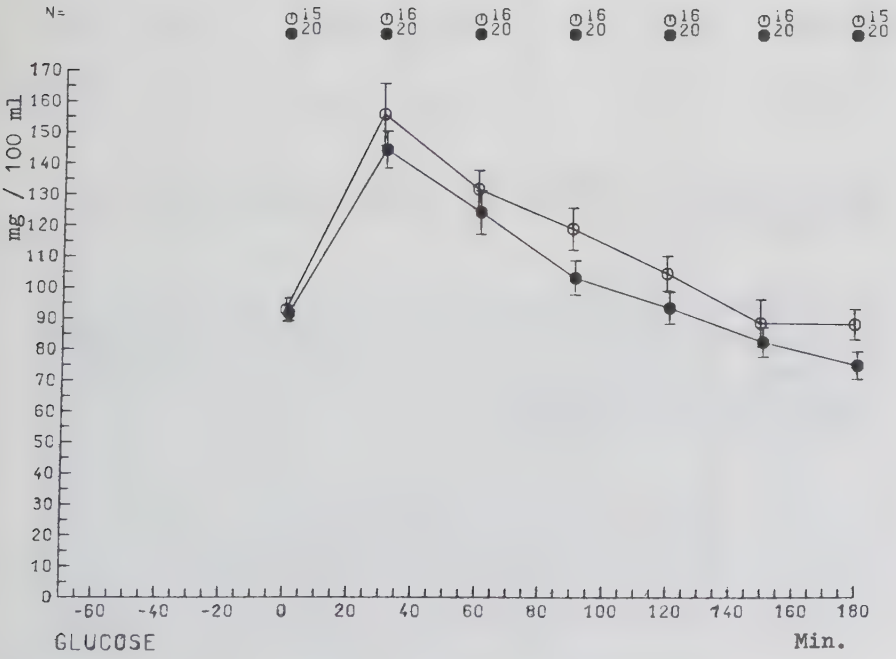
Glucose		Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Gluc.	0'	91,60	10,51	20	,0	.00010
	30'	144,45	26,67	20	210,0	***
Gluc.	30'	144,45	26,67	20	203,0	.00027
	60'	124,20	31,85	20	7,0	***
Gluc.	60'	124,20	31,85	20	196,0	.00068
	90'	103,10	24,69	20	13,0	***
Gluc.	90'	103,10	24,69	20	187,5	.00219
	120'	93,35	23,19	20	22,5	**
Gluc.	120'	93,35	23,19	20	163,5	.03026
	150'	82,30	21,58	20	46,5	*
Gluc.	150'	82,30	21,58	20	159,5	.04364
	180'	74,85	19,87	20	50,5	*
Gluc.	0'	91,60	10,51	20	18,0	.00124
	60'	124,20	31,85	20	192,0	**
Gluc.	0'	91,60	10,51	20	96,5	.76514
	120'	93,35	23,19	20	113,5	**
Gluc.	0'	91,60	10,51	20	148,0	.11250
	150'	82,30	21,58	20	62,0	
Gluc.	0'	91,60	10,51	20	180,5	.00510
	180'	74,85	19,87	20	29,5	

Der Glucosespiegel ist 30 Minuten nach Glucosegabe hochsignifikant angestiegen (p = 0,00010). Im folgenden absteigenden Teil sinkt der Glucosespiegel von Meßpunkt zu Meßpunkt hochsignifikant (3x) und signifikant (2x).
Von 150 - 180 Minuten nach Glucosegabe sinkt der Glucosespiegel noch signifikant, während er bei der Gilbertgruppe gleich bleibt.

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

Verhalten von Glucose unter Glucosebelastung

Anhand der Graphik wird der nahezu parallele Kurvenverlauf sichtbar. Nach dem hochsignifikant ansteigenden Teil bis 30 Min. nach Belastung folgt der signifikante Abstieg beider Kurven bis 150 Min. nach Belastung. Von 150 - 180 Min. ist der Graph bei den Gilbertpatienten geradlinig, während er bei der Kontrollgruppe noch sinkt.



d) U - T e s t

Gilbertpatienten und Kontrollgruppe unter Glucosebelastung

Test-Parameter	Entnahme-Zeitpunkt	Stichprobenbeschr. N1/N2	M1/M2	S1/S2	U-Test U	P
Glucose	0'	15	92,80	14,80	150,0	.99999
	0'	20	91,60	10,51		
Glucose	30'	16	155,88	39,92	136,5	.46389
	30'	20	144,45	26,67		
Glucose	60'	16	131,69	24,72	137,0	.47352
	60'	20	124,20	31,85		
Glucose	90'	16	118,88	27,11	120,0	.20816
	90'	20	103,10	24,69		
Glucose	120'	16	104,56	22,27	118,5	.19132
	120'	20	93,35	23,19		
Glucose	150'	16	88,38	30,53	142,0	.57720
	150'	20	82,30	21,58		
Glucose	180'	15	88,07	19,01	86,5	.03556
	180'	20	74,85	19,87		*

Bei der Stichprobenbeschreibung enthält die obere Zeile die Werte der Gilbertpatienten, die untere Zeile Entnahmewerte der Kontrollgruppe.

Der Vergleich des Glucoseverhaltens bei Gilbertpatienten und Kontrollgruppe anhand des U-Tests zeigt 180 Min. nach Glucosebelastung einen signifikant höheren (P = 0,03556) Glucosespiegel der Gilbertpatienten.

2. Verhalten von Insulin bei oraler Glucosebelastung

a) R o h d a t e n l i s t e

Gilbertpatient.	NÜ	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	18o'
1.) B.M. w	36	1o6	68	54	49	41	37
2.) G.I. w	21	5o	6o	6o	32	31	3o
3.) K.G. w	19	26	28	3o	23	14	16
4.) M.I. w	1o	4o	44	38	35	45	4o
5.) F.H. m	16	72	58	22	22	14	28
6.) G.H. m	35	116	11o	46	53	5o	39
7.) K.T. m	28	92	1o6	76	61	32	4o
8.) K.G. m	24	61	5o	56	8o	31	33
9.) L.E. m	35	1o7	7o	5o	43	31	5o
1o.) M.H. m	21	133	54	44	27	15	17
11.) P.W. m	65	92	116	78	77	4o	6o
12.) P.A. m	24	58	62	38	2o	14	17
13.) M.D. m	15	3o	3o	26	34	41	32
14.) R.B. m	14	5o	46	22	42	38	3o
15.) S.G. m	28	8o	137	1o4	66	21	26
16.) Z.W. m	18	61	66	44	32	44	32
Mittelwert MW	25.56	73.38	69.o6	49.25	43.5o	31.38	32.94
Streuung S	13.12	31.81	31.71	22.27	19.19	12.32	11.73
Str.des MW SM	3.28	7.95	7.92	5.57	4.8o	3.o8	2.93
Median	21.75	66.5o	61.o	45.o	38.5	31.5	31.5

2. Verhalten von Insulin bei oraler Glucosebelastung

a) R o h d a t e n l i s t e

Kontroll - Vpn	NÜ	3o'	6o'	9o'	12o'	15o'	18o'
1.) B.R. m	3o	57	6o	69	58	45	2o
2.) H.W. w	31	88	76	73	65	67	42
3.) W.J. m	18	1oo	54	44	31	17	21
4.) A.G. w	8	4o	44	38	35	44	4o
5.) U.M. m	26	77	62	28	4o	34	21
6.) H.T. m	8	81	12o	118	79	9	9
7.) G.W. w	o	4o	57	22	4o	26	1
8.) M.W. w	o	28	45	56	46	4o	42
9.) K.S. m	o	11	24	6	13	16	17
1o.) P.A. m	o	82	61	54	26	15	4
11.) H.S. m	1o	73	57	53	33	19	16
12.) H.S. m	23	1oo	11o	1oo	94	87	35
13.) W.I. m	7	47	42	4o	31	6o	25
14.) R.D. m	29	74	76	1o	o	6	o
15.) H.W. m	o	64	31	24	27	23	13
16.) X.G. m	6	11	44	37	13	21	o
17.) M.H. m	o	81	23	28	5o	37	11
18.) L.D. m	21	79	94	51	26	18	52
19.) K.C. m	5	57	111	59	27	11	5
2o.) R.G. m	3o	66	142	57	72	28	31
Mittelwert MW	12.6	62.8	66.65	48.35	4o.3o	31.15	2o.25
Streuung S	12.o	26.23	33.11	27.69	23.58	21.1o	15.7o
Str.des MW SM	2.68	5.87	7.41	6.19	5.27	4.72	3.51
Median	7.75	69.5	58.5	47.5	34.o	24.5	18.5

b) WILCOXON-TEST

Gilbertpatienten (16)

Insulin		Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Ins.	0'	25,56	13,12	16	,0	.00048
	30'	73,38	31,81	16	136,0	***
Ins.	30'	73,38	31,81	16	73,5	.77585
	60'	69,06	31,71	16	61,5	
Ins.	60'	69,06	31,71	16	128,5	.00175
	90'	49,25	22,27	16	6,5	**
Ins.	90'	49,25	22,27	16	94,0	.17837
	120'	43,50	19,19	16	41,0	
Ins.	120'	43,50	19,19	16	111,0	.02785
	150'	31,38	12,32	16	25,0	*
Ins.	150'	31,38	12,32	16	60,0	.69786
	180'	32,94	11,73	16	76,0	
Ins.	0'	25,56	13,12	16	,0	.00048
	60'	69,06	31,71	16	136,0	***
Ins.	0'	25,56	13,12	16	,0	.00048
	90'	49,25	22,27	16	136,0	***
Ins.	0'	25,56	13,12	16	22,5	.01991
	180'	32,94	11,73	16	113,5	*

Der Insulinspiegel der Gilbert-Patienten ist 30 Minuten nach Glukosebelastung hochsignifikant angestiegen. Zwischen den Werten bei 30 und 60 Minuten besteht kein signifikanter Unterschied. Der folgende Insulinwertabstieg erreicht zwischen 60 und 90 Minuten hohe Signifikanz, zwischen 90 und 120 keine, und zwischen 120 und 150 Minuten Signifikanz. Gegen Testende zwischen 150 und 180 Minuten bleibt der Insulinspiegel nahezu gleich.

WILCOXON-TEST

Kontrollgruppe (20 Vpn)

Insulin		Mittel	Streuung	N	Wilcoxon-Test Rangsumme	P(RS)
Ins.	0'	12,60	12,00	20	,0	.00010
	30'	62,80	26,23	20	210,0	
Ins.	30'	62,80	26,23	20	92,0	.64066
	60'	66,65	33,11	20	118,0	
Ins.	60'	66,65	33,11	20	182,0	.00427
	90'	48,35	27,69	20	28,0	
Ins.	90'	48,35	27,69	20	154,5	.06731
	120'	40,30	23,58	20	55,5	
Ins.	120'	40,30	23,58	20	165,5	.02497
	150'	31,15	21,10	20	44,5	
Ins.	150'	31,15	21,10	20	175,0	.00891
	180'	20,25	15,70	20	34,0	
Ins.	0'	12,60	12,00	20	,0	.00009
	60'	66,65	33,11	20	210,0	
Ins.	0'	12,60	12,00	20	3,0	.00015
	90'	48,35	27,69	20	207,0	
Ins.	0'	12,60	12,00	20	42,5	.02159
	180'	20,25	15,70	20	166,5	

Die Kontrollgruppe zeigt fast gleiche Insulindynamik.
Es werden erreicht:

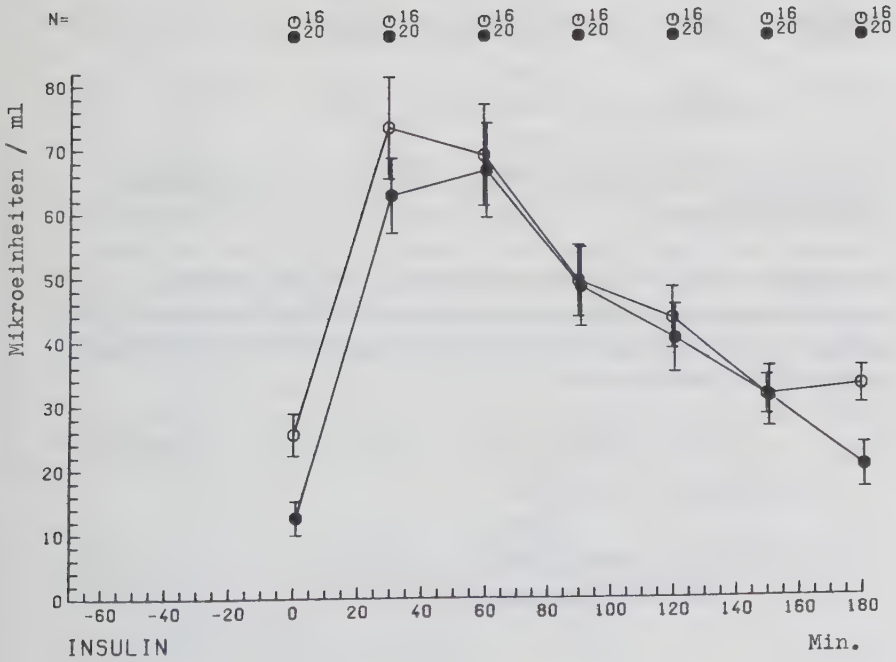
- Hochsignifikanter Anstieg 30 Minuten nach Glucosebelastung
- Kein signifikanter Unterschied zwischen 30 und 60 Minuten
- Rückgang des Insulinwertes mit hoher Signifikanz zwischen 60 und 90 Minuten, keine Signifikanz zwischen 90 und 120 Minuten und Signifikanz zwischen 120 und 150 Minuten.

Gegen Testende, zwischen 150 und 180 Minuten, sinkt der Insulinspiegel noch hoch signifikant, während er bei den Gilbertpatienten bereits gleichbleibt.

c) G r a p h i k - K u r v e n v e r l a u f

Verhalten von Insulin unter Glucosebelastung

Die Graphik verdeutlicht weitgehend ähnliches Insulinverhalten bei Gilbertpatienten und Kontrollgruppe. Einem raschen Kurvenanstieg bis 30 Min. folgt ein Plateau bis 60 Min. und ein fast paralleler, absteigender Kurventeil bis 150 Min. Der Endabschnitt der Kurve bei Gilbertpatienten ist bereits gerade, während er bei der Kontrollgruppe noch absinkt.



d) U - T e s t

Gilbertpatienten und Kontrollgruppe unter Glucosebelastung

Test-Parameter	Entnahme-Zeitpunkt	Stichprobenbeschr. N1/N2	M1/M2	S1/S2	U-Test U	P
Insulin	0'	16	25,56	13,12	78,0	.00926 **
	0'	20	12,60	12,00		
Insulin	30'	16	73,38	31,81	135,0	.43508
	30'	20	62,80	26,23		
Insulin	60'	16	69,06	31,71	148,0	.71411
	60'	20	66,65	33,11		
Insulin	90'	16	49,25	22,27	154,0	.86087
	90'	20	48,35	27,69		
Insulin	120'	16	43,50	19,19	141,5	.56637
	120'	20	40,30	23,58		
Insulin	150'	16	31,38	12,32	143,5	.61017
	150'	20	31,15	21,10		
Insulin	180'	16	32,94	11,73	87,5	.02178 *
	180'	20	20,25	15,70		

Bei der Stichprobenbeschreibung enthält die obere Zeile die Werte der Gilbertpatienten, die untere Zeile Entnahmewerte der Kontrollgruppe.

Die Insulinwerte der Gilbertpatienten sind zu Testbeginn und Testende signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu bestehen während der anderen Meßzeiten keine signifikanten Unterschiede.

C Psychologische Tests

1. Auswertung des MMQ

Testwertkategorien nach Eysenck

Der MMQ besteht aus 56 Fragen, von denen 38 die eigentlichen Testfragen neurotischer Tendenzen betreffen, während 18 die Lügenliste darstellen.
Die Beantwortung jeder Neurosefrage mit " ja " wird mit einem Punkt bewertet. Die Summe für alle Fragen stellt den Endwert der, einer Person eigenen " neurotischen Tendenz " dar.
Die Stärke der Tendenz hinsichtlich Normalität und Abnormalität wird wie folgt eingeteilt (17):

Testwert	Stärke der neurotischen Tendenz
0 - 14	normal
15 - 20	Normalität zweifelhaft
21 - 26	abnorm
27 u. höher	schwerwiegend abnorm

Die Beantwortung einer Lügenfrage mit " nein " wird mit einem Lügenpunkt belegt. Die Summe aller Punkte stellt den Lügenwert dar. Hohe Lügenwerte und besonders niedrige Werte (Simulation und Dissimulation) sollten den Untersucher veranlassen, den Fragebogen mit Vorsicht zu interpretieren.

Lügenwerte	Fragebogenresultat
0 - 2	zweifelhaft (Dissimulation)
3 - 9	normal
10 - 12	zweifelhaft (Simulation)
13 - 18	uninterpretierbar

Bisherige Ergebnisse des MMQ - Liste nach Arenz

Untersuchung	N	N-MMQ	s	L-MMQ	s
EYSENCK (17) :					
englische Normalbevölkerung	106	10,98	7,03	6,08	3,16
MICHEL (1) :					
deutsche Normalbevölkerung	220	13,09	5,94	8,62	3,07
REMER (52) :					
deutsche Psychosomatiker	228	17,16	7,26	10,47	3,41
Ulkuspatienten	89	18,78	7,00	10,06	3,23
Asthmapatienten	137	16,09	7,21	10,74	3,52
ARENZ (1) :					
deutsche Normalbevölkerung	1070	13,24	7,09	9,90	3,42
Ulkuspatienten(dieser Untersuchung)	15	15,57	6,89	9,64	3,52
Asthmapatienten(")	15	16,73	4,73	10,40	2,03

Eigene Ergebnisse	N	N-MMQ	s	L-MMQ	s
Gilbertpatienten	15	14,40	8,38	9,13	3,18

MMQ-Test bei der Gilbertgruppe

Lfd. Nr.	Neurosetendenz Bew.	Lügenwert Bew.
1	26	7
2	18	10
3	4	2
4	13	8
5	16	14
6	34	6
7	18	11
8	11	12
9	1	8
10	10	8
11	11	9
12	8	11
13	9	13
14	18	12
15	19	6
Mittelwert Gilbertgr.	14,4 s 8,38	9,13 s 3,18

Stärke der neurotischen Tendenz

Nach dem Testergebnis treffen für die Gilbertpatienten hinsichtlich der N folgende Wertkategorien zu :

normal	8
Normalität zweifelhaft	5
abnorm	1
schwerwiegend abnorm	1

Fälschungsneigung

Das Fragebogenresultat ist aufgrund der erreichten L-Werte bei den Gilbertpatienten so zu interpretieren :

zweifelhaft (Dissimulation)	0
normal	8
zweifelhaft (Simulation)	7
uninterpretierbar	0

Auswertung des MPI

Test und Standardisierung nach Eysenck

Der MPI-Test ist Meßinstrument für zwei wichtige Dimensionen der Persönlichkeit: N e u r o t i s c h e T e n d e n z und E x t r a v e r s i o n .
Er besteht aus 48 Fragen, jeweils 24 für eine Dimension in verschlüsselter Form. Für jede entsprechend beantwortete Frage sind 2 Punkte zu buchen. " Die Werte streuen also für N und E zwischen 0 als dem niedrigsten und 48 als dem höchsten Wert " (19-21)
Der Autor faßte die Testwertergebnisse verschiedener sozial definierter Gruppen in einer Tabelle zusammen:

Standardisierungsdaten der neurotischen Tendenz (N) und Extraversion (E)

Gruppen	Anzahl Vpn	N Mittel	s	E Mittel	s
Normale(Engl.)	1 800	19.89	11,02	24.91	9.71
Normale(US.Stud.)	1 500	20.91	10.69	28.53	8.28
Dysthymiker(hosp.)	76	38.13	10.91	17.94	10.04
Gefangene (Rückfalldelinquenten)	146	30.35	10.73	24.09	9.11
Hysteriker(hosp.)	48	30.26	11.98	24.89	9.23
Psychosomatiker(hosp.)	108	35.69	10.89	25.38	9.33
Psychopaten(hosp.)	27	35.47	11.01	30.71	9.61

Standardisierungsdaten des MPI und Ergebnisse in Deutschland

REMER (52) :					
deutsche Psychosomatiker	226	22,96	12,16	21,91	9,71
Ulcuspatienten	89	25,46	11,48	20,57	2,69
Asthmatiker	137	21,33	12,32	23,11	8,33
ARENZ (1) :					
deutsche Normalbevölkerung (Würzburger Feldstudie)	1070	21,10	10,89	23,35	8,59

Nach Arenz (1) lassen sich für die medizinische Benutzung von MPI in Deutschland folgende Normwerte für die Durchschnittsbevölkerung finden:

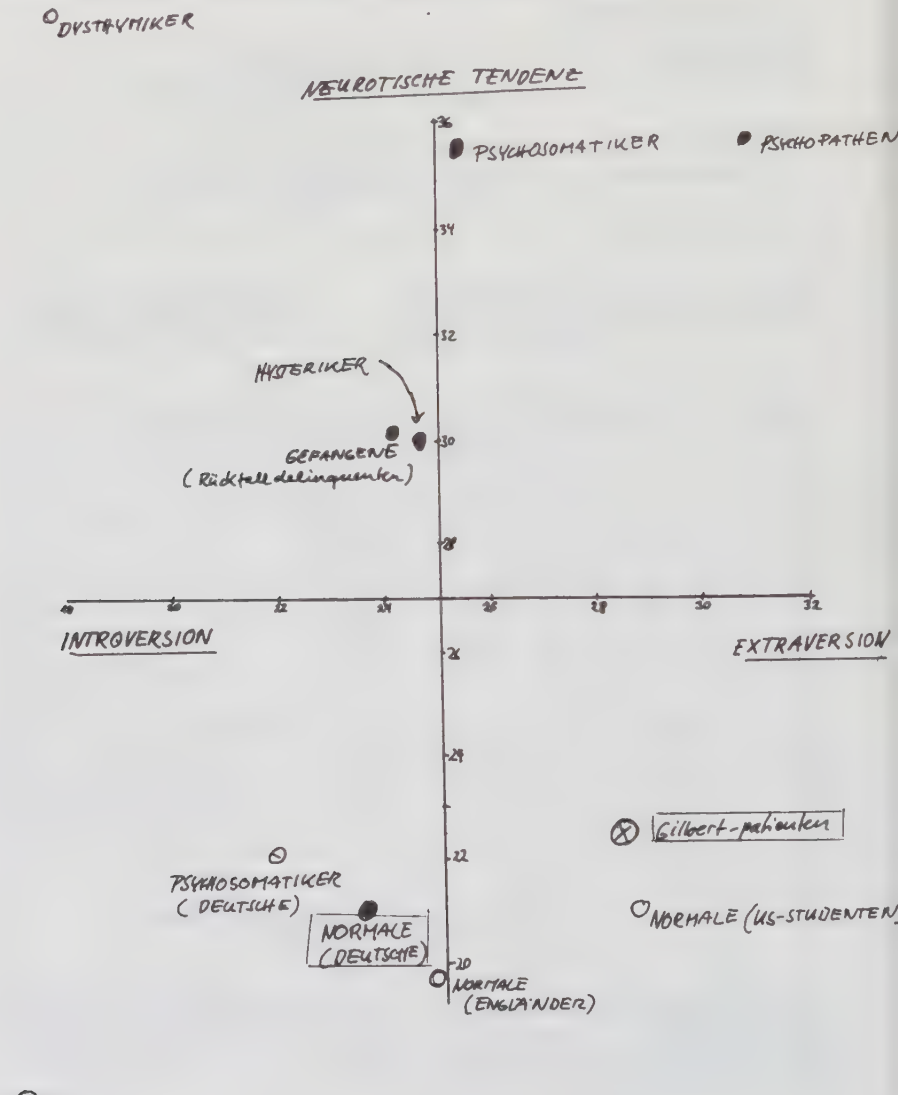
MPI-N-Skala : bis 22 Punkte normal
22 - 24 Punkte verdächtig
über 24 Punkte pathologisch

MPI-E-Skala : unter 22 Punkte Introversion
22 - 24 Punkte normal
über 24 Punkte Extraversion

MPI-Test bei der Gilbertgruppe — Eigene Untersuchung

Lfd. Nr.	Neurotische Tendenz	Extraversion
1	30	20
2	26	34
3	18	34
4	20	26
5	14	28
6	32	26
7	30	20
8	24	30
9	16	30
10	14	26
11	18	35
12	18	26
13	26	30
14	18	28
15	32	32
Mittelwert Gilbertgr.	22,4 s 6,51	28,33 s 4,56

In einem Diagramm (nach Eysenck) der N und E-Skala läßt sich die Skalenposition der Gilbertpatienten mit der von anderen klinischen und Normgruppen vergleichen .



3. Ermitteln des Depressionsindex

Fragebogenaufbau nach Popoff

Popoff entwarf eine aus 15 Gruppen von Fragen bestehende Skala, die er als " Index of Depression " bezeichnete. Jede der 15 Gruppen enthält 3 Aussagemöglichkeiten, je eine wie sie von einem Gesunden, von einem Patienten mit larvierter, und von einem Patienten mit offener Depression angekreuzt würde. Mit einer Testschablone lassen sich die angekreuzten Aussagen den Diagnosen G = gesund, L = larvierte und O = offene Depression zuordnen. L und O Werte addiert, ergeben den Depressionsindex ID (Index of Depression). Popoff führte zahlreiche ID-erhebungen bei Gesunden und bei klinisch psychiatrisch untersuchten Patienten mit gesicherter Diagnose durch (49). Dabei ermittelte er Standard ID-Werte für die einzelnen Gruppen :

0 - 6	Gesunde
0 - 8	Patienten mit Angstneurosen
10 - 15	Patienten mit Depressionen

Lfd. Nr.	Gesund	Depression offene	larvierte	Index
1	10	0	5	5
2	11	1	3	4
3	2	4	9	13
4	11	1	3	4
5	9	1	5	6
6	8	2	5	7
7	5	2	8	10
8	1	4	10	14
9	14	0	1	1
10	10	2	3	5
11	14	0	1	1
12	14	0	1	1
13	14	0	1	1
14	3	5	7	12
15	6	2	7	9

Bei 4 von 15 Gilbertpatienten wird ein ID-Wert $\geqq 10$ erreicht. Bei diesen ergibt sich der Verdacht auf vorhandene Depression.

D Darstellung signifikanter Unterschiede

Der Insulinhypoglykämietest

Gilbertpatienten

	0'	30'	60'	120'
Glucose		↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑
Prolaktin			0' ↑	↓
Cortisol			↑	↓↓↓
STH			↑↑	↓↓↓

Kontrollgruppe

0'	30'	60'	120'
	↓↓↓	↑↑↑	↑↑↑

		↑	↓↓↓
	↑↑	Plateau	↓↓↓

	0h	5h	24h
Bilirubin Ges.		↑	
Bilirubin Ind.			
Bilirubin Dir.			

Die Glucosebelastung

	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Glucose		↑↑↑	↓↓	↓	↓	↓	—
Insulin		↑↑↑		↓↓		↓	—

0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	↓
	↑↑↑		↓↓		↓	↓↓

Signifikante Unterschiede von Meßwert zu Meßwert werden durch einen Pfeil ausgedrückt. Zwei Pfeile symbolisieren hohe Signifikanz, drei Pfeile sehr hohe Signifikanz. Pfeilrichtung nach oben bedeutet Anstieg, Pfeilrichtung nach unten Abnahme des Parameters.

V DISKUSSION

In der medizinischen Literatur finden sich viele Hinweise auf die besondere psychische Symptomatik der Gilbert-Patienten und auf eine verminderte Toleranz bei Belastungen (26,27,31,34,59). Hypochondrieneigung und depressives Verhalten (48), neurasthenische Züge und Depressionen (34,59), sowie vegetative Überempfindlichkeit und Hypochondrieneigung (Hartmann zitiert nach 31) sind an Gilbert-Kranken beobachtete, psychische Veränderungen. An Kernneurose müsse man denken, wenn die Patienten trotz Aufklärung über die Harmlosigkeit der Störung in die depressive Symptomatik zurückfallen (48). In dieser Arbeit wurden die in der Literatur beschriebenen psychischen Eigenschaften anhand der Persönlichkeitstests Maudsley Medical Questionnaire, Maudsley Personality Inventory und des Fragebogens nach Popoff an sechzehn Gilbert-Patienten untersucht.

Beim MMQ (1,17) sind Neurosetendenz und Fälschungsneigung Meßparameter. Die Ergebnisse des Tests bei den sechzehn Gilbert-Patienten ergaben einen Neurosetendenzwert von N = 14,4 Punkten und einen Lügenwert von L = 9,13 Punkten. Sie entsprechen beim Vergleich mit den Standardisierungsdaten (1,17) den N- und L-Werten der deutschen Normalbevölkerung und unterscheiden sich stark von den Werten klinischer Gruppen mit psychopathologischen Veränderungen. Wenn Hypochondrie auf Simulation beruhte, dürfte man bei Gilbert-Patienten keine Hypochondrie diagnostizieren, da

hier die MMQ-Ergebnisse keine erhöhten Lügenwerte aufwiesen. Somit ist die bisher beschriebene Hypochondrietendenz (48) nur Ausdruck übersteigerter Selbstbeobachtung.

Durch den MPI-Test werden Neurosetendenz und Extraversion erfaßt. Die Gilbert-Patienten verhalten sich, ebenso wie beim MMQ, hinsichtlich der neurotischen Tendenz normal. Somit wird die Annahme erhöhter neurotischer Tendenz (48) nicht bestätigt. Der Vergleich der Testergebnisse mit den Standardisierungsdaten von Arenz (1) und Eysenck (17) zeigt, daß der Extraversionswert mit 28 Punkten, um 4 Punkte höher als der Extraversionswert für deutsche Normalbevölkerung (1) und so hoch wie bei der US-Bevölkerung ist. Im Persönlichkeitsdiagramm finden sich die Gilbert-Patienten in unmittelbarer Nähe verschiedener Normalbevölkerungen und sind von klinischen Gruppen mit psychopathologischen Veränderungen weit entfernt. Der gegenüber der deutschen Normalbevölkerung höhere Extraversionswert könnte dadurch erklärt werden, daß die psychologischen Tests zwei Tage nach den anderen Untersuchungen durchgeführt wurden, und zu diesem Zeitpunkt bei den Patienten " das Eis gebrochen " war.

Der Fragebogen nach Popoff ist in der Literatur als zuverlässiges Mittel zur Erkennung larvierter Depressionen beschrieben. Die Auswertung des Fragebogens zeigte für vier von fünfzehn Patienten einen erhöhten Depressionsindex. Das Untersuchungsergebnis stimmt bedingt mit den Beobachtungen mehrerer Autoren (31,34,48,59) überein, die bei Gilbert-Patienten erhöhte Depressionsneigung beschrieben haben.

Von Caravati (zitiert nach 31) und Hagedorn (31) werden Gilbert-Kranke geringe körperliche Belastbarkeit und erhöhte vegetative Erregbarkeit zugesprochen. Zur Klärung dieser Aussage wurden, da Vegetativum und Endokrinum zusammenhängen, Gilbert-Kranke und Gesunde unter Insulinhypoglykämie und Glukosebelastung vergleichend betrachtet. Durch Insulingabe wurde bei den Gesunden und den Gilbert-Patienten eine ausreichende Streßtiefe erreicht, sichtbar an gleichartigem hochsignifikanten Absinken des Glukosespiegels. Der Prolaktinspiegel der Gilbert-Patienten stieg unter Insulinhypoglykämie wie bei Gesunden (56) signifikant an, und sank gegen Testende signifikant ab. Cortisol und STH hatten unter Insulinhypoglykämie eine ähnliche Anstieg-Abstiegdynamik wie Prolaktin. Zu gleichen Entnahmezeiten unterschieden sich die Hormonwerte bei Gilbert-Kranken und Kontrollgruppe nicht signifikant. Der gleichartige Hormonverlauf läßt auf gleichartiges Streßverhalten von Gilbert-Patienten und Gesunden schließen.
Die von Hagedorn angeführte geringere körperliche Belastbarkeit und erhöhte vegetative Erregbarkeit der Gilbert-Patienten muß sich auf Langzeitbelastung beziehen, die hier nicht geprüft wurde.
Unter oraler Glukosebelastung zeigten die Gilbert-Patienten in der vorliegenden Studie ein normales Blutzuckerregulationsverhalten. Diesem entsprechen Normalwerte der neurotischen Tendenz in den psychologischen Tests.
Pusch wies bei vegetativ labilen Patienten mit neurotischem Fehlverhalten in einem hohen Prozentsatz pathologisches Aus-

fallen des oralen Glukosetoleranztestes nach (50).
Die Studien ergänzen sich in ihrer Aussage und verdeutlichen die Verflechtung zwischen Zuckerhaushalt und Persönlichkeitsstruktur sowohl in positiver als auch in negativer Hinsicht.
Die durchgeführte Untersuchung an Gilbert-Patienten zeigt in allen Ebenen - hormonelles Adaptionsvermögen, Stoffwechselverhalten und Neurosetendenz - ein gleichsinniges Verhalten wie bei gesunden Probanden.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Streßverhalten, Persönlichkeitsstruktur und Zuckerhaushalt von Gilbert-Patienten wurden untersucht und einem gesunden Kollektiv gegenübergestellt.
Der unter Insulinhypoglykämie bei Gilbert-Patienten und Gesunden gleichartige Hormonverlauf von Prolaktin, Cortisol und Wachstumshormon läßt auf normales Streßverhalten bei Gilbert-Patienten schließen.
In den psychologischen Tests MMQ und MPI zeigten sich für Gilbert-Patienten Normalwerte der Persönlichkeitsmerkmale neurotische Tendenz und Extraversion.
Dem normalen Persönlichkeitsbild entspricht eine funktionierende Blutzuckerhomöostase mit normalem Glukose- und Insulinverhalten beim oralen Glukosebelastungstest.

Ich danke dem ehemaligen Direktor der Medizinischen Poliklinik Herrn Prof. Dr. med. H. Franke für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik sowie für die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Pusch für die Überlassung des Themas und seine vielen wertvollen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Gebert danke ich für die Einführung in die Laboruntersuchungsmethoden, Frau Dr. Haubitz für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

VII LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

1 ARENZ, R.:
Normwerte des Neurotizismus und der Extraversion
Med. Dissertationsarbeit der Julius Maximilian Universität Würzburg (1969)

2 ARIAS, I.M.:
Inheritable and congenital Hyperbilirubinemia
New Engl. Journal of Med. 285, 1416 (1971)

3 BAILEY, A.:
Does Gilbert's Disease exist?
Lancet 931 (1977)

4 BARRET, P.:
The Effect of Diet and Fasting on the Serum Bilirubin Concentration in the Rat
Gastroenterologie 4, 572 (1971)

5 BERK, P.D.:
Constitutional Hepatic Dysfunction
Americ. Journal of Med. 49, 296 (1970)

6 BERK, P.D.:
Defective Bromsulphthaleinclearance in Patients with constitutional Hepatic Dysfunction
Gastroenterology 63, 3 (1972)

7 BERK, P.D.:
Unconjugated Hyperbilirubinemia
Annals of Internal Medicine 82, 4 (1975)

8 BERK, P.D.:
Inborn Errors of Bilirubin Metabolism
Med. Clinics of North America 59 (1975)

9 BIRCHER, J.:
Diagnose als Therapie
Therapeutische Umschau Bd.29, 1 (1972)

10 BLÜGER, A.:
Studium der Ätiologie und Pathogenese der geringgradigen nichthämolytischen unkonjugierten Hyperbilirubinämie
Acta Hepatogastroenterologica Stuttg. 24, 3 (1977)

11 CARTEI, G.:
Erythrocytenüberlebenszeit und Hyperbilirubinämie beim Gilbert-Syndrom
Folia Haematologica Leipzig 103, 93 (1976)

12 CARULLI, N.:
Änderung des Drogenmetabolismus beim Gilbert-Syndrom
GUT 17, 8 (1976)

13 CATTELL, R.B.:
Personality and Motivation Structure and Measurement
Harrap, London (1957)

14 DAVIDSON, A.R.:
Reduced Caloric Intake and Nicotinic Acid Provocation Tests in the Diagnosis of Gilbert's Syndrome
Brit. Medical Journal Bd. 2 (1975)

15 EYSENCK, H.J.:
Fragebogen als Meßmittel der Persönlichkeit
Zeitschr. exp. angew. Psychol. 1 (1953)

16 EYSENCK, H.J.:
The Structure of Human Personality
Methuen, London (1953)

17 EYSENCK, H.J.:
The Questionnaire Measurement of Neuroticism and Extraversion
Rev. di Psicol. 50 (1954)

18 EYSENCK, H.J.:
Zur Theorie der Persönlichkeitsbestimmung
Zeitschr. diagn. Psychol. und Pers.forschung 2 (1954)

19 EYSENCK, H.J.:
Das Maudsley Personality Inventory. Testmanual
Verlag für Psychologie (1959)

20 EYSENCK, H.J.:
Das Maudsley Personality Inventory als Bestimmer der neurotischen Tendenz und Extraversion
Zeitschr. exp. angew. Psychol. 6 (1959)

21 EYSENCK, H.J.:
The Differentiation between normal and various neurotic Groups on the Maudsley Personality Inventory
Brit. Journal Psychol. 50 (1959)

22 EYSENCK, H.J.:
Maudsley - Persönlichkeitsfragebogen. Testmanual
Verlag für Psychologie, 2

23 FELSHER, B.F.:
Caloric Intake and unconjugated Hyperbilirubinemia
Gastroenterology 69, 42 (1975)

24 FELSHER, B.F.:
Effect of Changes in Dietary Components on the Serum Bilirubin in Gilbert's Syndrom
Americ. Journal of Clinic. Nutrition 29, 7 (1976)

25 FLEISCHNER, G.:
Recent Advances in Bilirubin Formation, Transport, Metabolism and Excretion
Americ. Journal of Med. 49, 576 (1970)

26 GILBERT, A.:
La Cholémie simple familiale
La semaine médicale 21, 241 (1901)

27 GILBERT, A.:
Les trois Cholémies congénitales
Soc. méd. Hôp. Paris 24, 1203 (1907)

28 GITLIN, N.:
The Clinical Presentation of Gilbert's Disease in 26 Patients
South African Medical Journal 52, 1 (1977)

29 GOLLAN, J.L.:
Effect of Dietary Composition on the unconjugated Hyperbilirubinemia of Gilbert's Syndrome
GUT 17, 5 (1976)

30 GUILFORD, J.P.:
An Analysis of the Factors in a typical Test of Intraversion - Extraversion
Journ. abnorm. soc. Psychol. 28 (1934)

31 HAGEDORN, E.:
Psychosomatische Aspekte bei Funktionsstörungen und Erkrankungen der Leber
Zeitschr. für psychosom. Medizin 15, 1 (1969)

32 HUNTER, J.:
Urinary D-Glucaric-Acid Excretion as a Test for Hepatic Encyme Induction in Man
Lancet 20, 572 (1971)

33 HUNTER, J.:
Controlled Trial of Phetarbital, a non-hypnotic Barbiturate, in unconjugated Hyperbilirubinemia
Brit. Med. Journal 2, 497 (1971)

34 KALK, H.:
Über die posthepatitische Hyperbilirubinämie
Gastroenterologia, Basel 84 (1955)

35 LÄMMLI, J.:
Fastenhyperbilirubinämie
Dtsch. med. Wschr. 98, 1704 (1973)

36 LEVINE, R.:
Unconjugated Hyperbilirubinemia in the Absence of Overt Hemolysis
Americ. Journal of Med. 36 (1964)

37 LIENERT, G.A.:
Testaufbau und Testanalyse
Verlag Julius Beltz, Berlin, 2

38 LOVISETTO, P.:
Die Gilbert'sche Erkrankung
Minerva Med. 67, 45 (1976)
Minerva Med. 68, 2 (1977)

39 MARTIN, J.F.:
Abnormal Hepatic Transport of Indocyanine Green in Gilbert's Syndrome
Gastroenterology 70, 385 (1976)

40 MC GEE, J.O.:
Liver Ultrastructure in Gilbert's Syndrome
GUT 16, 220 (1975)

41 MEULENGRACHT, E.:
Funktionelle Hyperbilirubinämie
Klin. Wochenschrift 18, 118 (1939)

42 OKUDA, K.:
Marked delay in Indocyanine Green Plasma Clearance with a near-normal BSP Test: a constitutional Abnormality?
GUT 17, 588 (1976)

43 OWENS, D.:
Population Studies on Gilbert's Syndrome
Journal of Med. Genetics 12, 2 (1975)

44 PASCHER, B.:
Vergleichende Betrachtung von Glukosebelastungstests und deren Interpretationsmöglichkeiten
Med. Dissertationsarbeit der Julius Maximilian Universität Würzburg (1978)

45 PENNER, E.:
Gilbert's Syndrom und Hl-A
Zeitschrift für Immunitätsforschung 150, 1 (1975)

46 PENNER, E.:
Untersuchungen zur Genetik des Gilbert - Syndroms
Schweiz. Med. Wschr. 1o6, 860 (1976)

47 PLATZER, R.:
No Association between Gilbert's Syndrome, the ABO Blood Groups and the Haptoglobin Phenotypes
Experientia (1977)

48 POLZIEN, P.:
Die funktionellen Hyperbilirubinämien und ihre therapeutische Beeinflußbarkeit
In Hagedorn E., Zeitschr. für psychosom. Med. 15, 1 (1969)

49 POPOFF, L.M.:
Depressionsindex für die Praxis
Nachdruck aus Clinical Medicine 76 (1969) der Ciba Geigy

50 PUSCH, H.-J.:
Blutzuckerregulationsverhalten bei vegetativ labilen Patienten mit neurotischem Fehlverhalten
Med. Klin. 72 (1977) Nr.27

51 QUINN, N.W.:
Jaundice following oral Surgery: Gilbert-Syndrome
Brit. Journal of Oral Surg. 12, 3 (1975)

52 REMER, E.:
Untersuchung von Asthmatikern und Ulkuspatienten mit Hilfe des MPI, des MMQ und des Lüscher-Farbtestes
Zul.arbeit zur Diplom-Vorprüfung für Psychologen an der Universität Würzburg

53 RUGGIERO, G.:
Nutzen einer hypokalorischen Diät zur Diagnose des Gilbert-Syndroms
Minerva Med. 66, 10 (1975)

54 SCHMID, R.:
Glucuronid Formation in Patients with constitutional hepatic Dysfunction
The New England Journal of Med. 1310 (1959)

55 SCHWARZ, H.:
Diagnostische Bedeutung der Serumgallensäuren
Schweiz. med. Wschr. 1o5, 533 (1975)

56 SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag, Stuttg. (1976)

57 SIMMON, G.:
Elektronenmikroskopisches Bild der Leber bei Morbus Gilbert
Schweiz. Med. Wschr. 93 (1963)

58 STECK, A.:
Unveröffentlichte Daten
In Vorbereitung befindliche medizinische Dissertationsarbeit der Julius Maximilian Universität Würzburg

59 WILDHIRT, E.:
Behandlung der funktionellen Hyperbilirubinämie bei Jugendlichen
Med. Klinik 66, 1132 (1971)

Lebenslauf

Am 15.12.1950 wurde ich in Mellrichstadt als Sohn des Raumausstatters Kaspar Pfitzmaier und seiner Frau Rita, geb. Eckert geboren.

Von 1957 - 1962 besuchte ich die Volksschule in Oberstreu, anschließend das Humanistische Schönborn-Gymnasium in Münnerstadt, an dem ich 1971 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich das Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg und schloß hier im Oktober 1978 mein Studium mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Ab November 1978 arbeitete ich nach Erhalt der Approbation als chirurgischer Assistent im Kreiskrankenhaus Mellrichstadt.

Von Mai 1980 bis Ende Juli 1981 betreute ich als wehrpflichtiger Stabsarzt das Grenadierbataillon am gleichen Ort.

Seit Wehrzeitende bereite ich mich durch Vertretungstätigkeiten in Landpraxen auf die Niederlassung in freier Praxis vor.

Robert Pfitzmaier

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80